1909

Aus der Med. Univ.-Poliklinik zu Halle a. S.

Über das tryptische und antitryptische Vermögen des Blutes unter normalen und pathologischen Bedingungen und seine diagnostische Bedeutung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde in der Medizin und Chirurgie,

welche

mit Genehmigung der hohen medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität

Halle-Wittenberg

Donnerstag, den 23. Dezember 1909, Mittags 1 Uhr,

öffentlich vortragen wird

Curt Behne

approb. Arzt

aus **Bitterfeld.**

Halle a. S.
Hofbuchdruckerei von C. A. Kaemmerer & Co.
1909.

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Halle a. S.
Referent: Prof. Dr. **Ad. Schmidt.**

Schmidt-Rimpler
z. Z. Dekan.

Meinen lieben Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153712_0510

I. Das proteolytische Leukocytenferment.

Einer der ersten, der die Erkenntnis von dem Vorhandensein eines Fermentes im menschlichen Blute angebahnt hat, war wohl E. Ludwig (1). Er fand im Blute verstorbener Leukämischer regelmässig eine nicht koagulierbare, albumoseartige Substanz, die er auf Grund der damaligen Kenntnis der Zusammensetzung der Eiweisskörper für Pepton hielt. Dieser Befund Ludwigs wurde von den verschiedensten Seiten bestätigt. So fanden im Leichenblut bei myelogener Leukämie v. Jaksch (2, 3, 4), Wagner (in 3) und Freund und Obermayer (5) Pepton, wiesen Matthes (6) und von Limbeck (7) albumoseartige Körper (Deuteroalbumose) nach. Allein es gelang zunächst nicht, die gleichen Stoffe im Blute Lebender zu finden. Nur v. Jaksch kam 1892 in einem Falle (3) zu einem positiven Resultat, während die Untersuchungen von Devoto (8), Wagner (in 9), von Limbeck (7) zu keinem Ergebnis führten. von Limbeck (10) fand zwar 1896, dass in demselben Blut, in dem sofort nach der Entnahme unkoagulable Eiweisskörper nicht vorhanden waren, solche nach 48 stündigem Stehen auftreten. Allein es ist sehr fraglich, ob er nach allen Regeln der Antisepsis gearbeitet hat und die Peptonbildung nicht eine Folge bakterieller Einwirkung war.

Es drängt sich natürlich sofort die Frage nach der Entstehung dieser im Leichenblute Leukämischer auftretenden albumoseartigen Substanz auf. Nachdem Matthes (11) bei einer Untersuchung leukämischen Blutes eine auffallende Ähnlichkeit der albumoseartigen Substanz mit einer der bei der Verdauung auftretenden Albumosen herausgefunden hatte, lag

die Annahme sehr nahe, dass ein „Verdauungsprozess“, eine Fermentwirkung das Auftreten der Albumosen im leukämischen Leichenblute bewirke.

Im Gegensatz zu den genannten Autoren untersuchte Strauss (12) das Blut bei lymphatischer Leukämie, konnte darin aber auffälligerweise keine unkoagulablen Eiweisskörper nachweisen. Diesen Befund konnte an 2 Fällen von lymphatischer Leukämie Erben (13) bestätigen. Er fand, dass die Antolyse dieses Blutes keine unkoagulablen Eiweisskörper liefert im Gegensatz zum Blute bei myelogener Leukämie. Im Anschluss hieran schreibt Erben:

„Die Befunde in der Literatur bezüglich des Pepton- bzw. Albumosengehalts des leukämischen Blutes weisen darauf hin, dass in den polynukleären Leukocyten entweder ein Körper, der postmortal leicht peptonartige Substanzen abspaltet oder aber wahrscheinlicher ein Ferment enthalten ist, das natürlich nach dem Tode des Gewebes bei günstigen Bedingungen seine Wirkung entfaltet, die dann in der Gegenwart peptonartiger Körper sich äussert. Dass dieses Ferment im lebenden Organismus nicht zur Wirkung kommt (was noch mehr als aus dem Fehlen des Peptons im lebenden Blute aus dem Mangel von Albumosurie bei Leukämie erhellt), ist leicht aus der grossen Bindekraft des Blutes gegenüber Fermenten erklärlich. Auffallend ist nun nicht sowohl der Mangel des Peptons im lebenden Blute unserer Fälle, als besonders die Tatsache, dass im aseptisch aufgefangenen Blute bei lymphatischer Leukämie auch nach längerem Stehen unkoagulierbare Eiweisskörper nicht nachzuweisen waren. Sollte sich dieser Befund bestätigen, so wäre wohl ein fundamentaler Unterschied zwischen den polynukleären Leukocyten und den Lymphocyten auch in chemischer Beziehung damit gegeben, dass nur die polynukleären Leukocyten Fermentträger wären, die Lymphocyten dagegen fermentfrei sind.“

„Dieser Befund scheint mir auch für die pathologische Histologie von Bedeutung, indem er den Ausgang von zelligen Infiltrationen erklären kann. Die sogenannten Rundzellen

(Lymphocyten), Infiltrate, wenigstens so lange sie vorwiegend aus diesen Zellen bestehen, verflüssigen das Gewebe niemals, während Infiltrate aus polynukleären Leukocyten das Gewebe einschmelzen, ohne dass dafür Bakterien verantwortlich gemacht werden könnten, da auch solche, bei denen eiweissspaltende Fermente nachweislich nicht gebildet werden, wie z. B. der Typhusbazillus, Eiterung erregen" (14).

O. Schumm (15, 16, 17), der Erben in gleicher Weise zitiert, glaubt — unter der Voraussetzung, dass die Annahme der Entstehung der albumoseartigen Substanz durch fermentative Eiweisspaltung richtig ist — mit grosser Wahrscheinlichkeit in solchem Blute nicht nur mehrere Arten von Albumosen, sondern auch noch tiefer stehende fermentative Spaltungsprodukte der Eiweisskörper finden zu müssen. Es gelang ihm auch bei 2 Fällen von myelogener Leukämie im Blute, neben einem Gemisch verschiedener Albumosen Leucin und Tyrosin nachzuweisen. Ferner schliesst er auf die Anwesenheit eines proteolytischen Fermentes im Blute aus dem Nachweis einer bedeutenden Vermehrung nicht koagulabler, stickstoffhaltiger Substanzen während einer 21tägigen Digestion. Er sieht hierin ein Fortdauern der Wirkung des proteolytischen Fermentes. Pfeiffer (18) konnte später die Antolyse leukämischen Blutes bei 36° C bestätigen. Die Frage, „ob wirklich eine fermentative Ammoniakbildung bei der Digestion normalen, gegen Bakterieneinwirkungen geschützten menschlichen Blutes stattfindet," liess Schumm dagegen vorläufig offen. Auch Neumeister (19) fand im normalen Blute keine Albumosen und Peptone.

Knoop und Embden (20) schliessen aus ihren Versuchen mit Hundeblut, „dass im normalen Blut Albumosen vorkommen können". Langstein (21) untersuchte „3 Ochsenblut-, 7 Pferdeblutsera und zweimal Blutserum von Menschen, das durch zu kurativen Zwecken ausgeführte Aderlässe an Herzkranken mit schweren Stauungserscheinungen gewonnen war." Er fand in allen Fällen, aber in sehr verschiedener Menge, eine nicht koagulable Substanz. Schumm (22) stellte

in einem Falle von chronischer Schrumpfniere in dem durch Venenpunktion entnommenen Blute in reichlicher Menge eine albumoseartige Substanz fest. Er konnte dagegen im Leichenblute einer an perniziöser Anämie gestorbener Frau und eines gesunden Selbstmörders keine Albumosen nachweisen. Eingehender ging Erben (23, 24, 25, 26) auf die Ursache der Bildung unkoagulabler Eiweisskörper im leukämischen Blute ein und zwar untersuchte er 3 Proben von Oxalatblut eines myelogenen Leukämikers. Er machte das Blut zunächst frei von den Erythrocyten und benutzte zu seinen Versuchen das Plasma und den grössten Teil der Leukocyten. Die 1. Probe wurde sofort nach der Blutentnahme untersucht — in ihr fanden sich keine unkoagulablen Eiweisskörper. Die 2. (natürlich ebenfalls steril behandelte) Probe kam 3 Tage lang bei 37° in den Brutschrank. Sie war nach dieser Zeit sauer und roch deutlich nach niederen flüchtigen Fettsäuren. In diesem Teile wies Erben Pepton und Albumosen nach, während er in ebenso behandeltem normalen Blute nicht eine Spur davon finden konnte. Er schliesst daraus, dass das Pepton und die Albumosen ohne Einwirkung von aussen im leukämischen Blut entstehen und zwar müssten sie 1. entweder in solcher Bindung im leukämischen Blut vorhanden sein, dass sie schon beim einfachen Absterben des Blutes frei werden oder 2. sie werden erst durch ein proteolytisches Ferment gebildet.

Zum Nachweis des Fermentes benutzt Erben die 3. Probe. Er fügte zu 20,0 ccm der Probe 200,0 ccm Alkohol, liess beides längere Zeit stehen und filtrierte dann. Den getrockneten Niederschlag extrahierte er mit 12,0 ccm Glycerin und stellte mit diesem Extrakt Verdauungsproben an einer Pferde-Fibrinflocke an. Das Fibrin wurde genau so gelöst wie in einer Kontrolle mit Pankreastrypsin. In einer aufgekochten Probe dagegen blieb das Fibrin völlig unverändert. So gelang es Erben auf chemischem Wege, aus leukämischen Leukocyten ein in der Hauptsache tryptisch wirkendes Ferment darzustellen.

Es war nun die weitere Frage zu beantworten, ob das Ferment im Serum vorkomme oder ob es an die polynukleären Leukocyten gebunden sei. Dass die Lymphocyten frei von dem Ferment wären, war von vornherein anzunehmen; denn nie fand man im Blute bei lymphatischer Leukämie selbst nach längerem Stehen unkoagulable Eiweissspaltungsprodukte (cf. Strauss, Erben l. c.). Erben untersuchte nun das Plasma und die polynukleären Leukocyten getrennt auf das tryptische Ferment. Es stellte sich dabei heraus, dass die Leukocyten die Fermentträger waren. Da normales Blut beim Bebrüten (37°) sowohl bei der normalen alkalischen als auch bei saurer Reaktion immer frei von unkoagulablen Eiweisskörpern blieb, so kam Erben zu dem Schluss: „Das Blut bei myelogener Leukämie enthält ein tryptisches Ferment, das im normalen Blute nicht vorhanden oder darin wenigstens so fest gebunden ist, dass es durch das Absterben der Zelle nicht frei wird und seine Wirkung entfalten kann."

Als Fermentträger kamen also einerseits die polynukleären Leukocyten (neutrophilen bezw. eosinophilen), andrerseits die Myelocyten in Betracht. Erben gelang es auch, diese Frage völlig zu klären. Er untersuchte längere Zeit bei 37° bebrütete Leukocyten mikroskopisch und fand, dass die Myelocyten und die eosinophilen Leukocyten sehr gut erhalten und färbbar waren, während er die neutrophilen grösstenteils bis auf ihre Kerne zerstört vorfand. Er schloss daraus, dass die neutrophilen und wahrscheinlich nicht die eosinophilen Leukocyten und die Myelocyten fermenthaltig seien. Dass gerade die polynukleären Leukocyten des leukämischen Blutes ihr proteolytisches Ferment (im Gegensatz zu denen des normalen Blutes) zur Wirkung kommen lassen, erklärt Erben damit, dass sie pathologisch verändert sind. Die Zellen des leukämischen Blutes können seiner Meinung nach das Ferment nicht so fest binden wie die des normalen und deshalb wird es schon durch das einfache Absterben der Zellen frei. Erben beobachtete also — wie er selbst

nachdrücklich im Hinweis auf die später zu besprechenden Untersuchungen von Müller und Jochmann betont — zwei Prozesse im leukämischen Blut (bei 37°):

1. die Antolyse und
2. die Proteolyse fremden Eiweisses (Pferdefibrin) durch das auf chemischen Wege gewonnene Ferment.

Während die genannten Autoren durch die Untersuchung leukämischen Blutes den Nachweis einer fermentativen Wirkung der polynukleären Leukocyten lieferten, hatte Leber schon 1891 auf dieselbe Tatsache aufmerksam gemacht, indem er zeigte, dass aseptischer Eiter Gelatine und Serum in vitro zum Einsinken bringt. Vor allem aber war es Friedrich Müller (27), der durch seine schönen Untersuchungen über die Antolyse der Lunge bei croupöser Pneumonie und des Eiters die verdauenden Eigenschaften der Leukocyten zeigte. „In den Wanderzellen, und zwar hauptsächlich den polynukleären Leukocyten, weniger den Lymphocyten," so schreibt er, „haben wir anscheinend die wichtigsten Träger dieser Verdauungsfermente zu erblicken. Sie dürften ähnlich wie die Amöben durch intracelluläre Verdauung mancherlei Dinge auflösen, die sie durch Phagocytose in sich aufgenommen haben, und wo die Leukocyten selbst zu Grunde gehen, wie im Eiter, dort werden auch die Fermente frei."

Das in den polynukleären Leukocyten so auf verschiedenen Wegen nachgewiesene tryptische Ferment wurde bald Gegenstand eines eifrigen Studiums. Sehr bald wurde von den verschiedensten Seiten versucht, diese hochinteressante biologische Tatsache auch klinisch zu verwerten. Eine geeignete Methodik zum klinischen Nachweis des tryptischen Leukocytenfermentes auszubilden bot um so geringere Schwierigkeiten, da zahlreiche Methoden zum Nachweis proteolytischer Fermentwirkungen längst bekannt waren. Hankin (28) und Weesbrock benutzten Glasplatten, die mit einer dünnen Schicht von Thymolgelatine überzogen waren. Lisvossier verwandte mit Methylviolett gefärbte

Gelatineröhrchen. Adrian (29) beobachtete bei der Aussaat sterilen Buboneneiters auf schräg in Reagenzgläsern erstarrtes Blutserum längs der Striche eine Erweichung bezw. Rinnenbildung und schloss daraus auf eine Fermentwirkung. Schon 1890 benutzte Fermi (30) Gelatine als Untersuchungsmittel für die tryptische Verdauung. Später suchte Claudio Fermi (31) in einer gross angelegten Arbeit die empfindlichste Methode zum Nachweis kleinster Mengen proteolytischer Enzyme festzustellen. Er machte bei Temperaturen bis zu 30° Versuche mit festen Gelatineröhrchen, festen Gelatineplatten (die er schon 1891 empfohlen hatte), flüssigen Gelatineröhrchen (Unerstarrbarmachung der Gelatine durch das Enzym) mit Alkalialbuminaten (Erstarrten Blutserum). Hierbei wandte er Temperaturen über 30° an und stellte fest, dass das erstarrte Blutserum 1000 mal weniger empfindlich Enzymen gegenüber ist als Gelatine. Zur Erhöhung der Empfindlichkeit bildete er die bereits erwähnten Alkalialbuminate. „Diese Albuminate können sowohl bei den Röhrchen-, wie auch auch bei den Schalenmethoden angewandt werden." Am empfindlichsten gegenüber den proteolytischen Enzymen sind nach Fermis Ansicht die festen Gelatineröhren bestimmter, von ihm genau ausgeprobter und angegebener, Konzentration und Zusammensetzung.

Da Fermis Methode der „flüssigen Gelatineröhrchen" die beste Gewähr für ein Arbeiten unter möglichst physiologischen Bedingungen, nämlich etwa bei Bluttemperatur, benutzten Stern und Eppenstein (32, 33) dieselbe, um durch einen einfachen Reagenzglasversuch den vor ihnen durch komplizierte Untersuchungen von Erben u. a. gefundenen biologischen Unterschied zwischen den Leukocyten bei myelogener und lymphatischer Leukämie zu demonstrieren. Erwähnt sei hier, dass Brandenburg und E. Meyer früher bereits in den polynukleären Leukocyten (im Gegensatz zu den Lymphocyten) ein oxydatives, Guajaktinktur bläuendes Ferment und somit auch in anderer Beziehung einen Unterschied zwischen den beiden Leukocytenarten fanden.

Stern und Eppenstein isolierten die Leukocyten aus dem leukämischen Blute, schwemmten sie in physiologischer Kochsalzlösung auf und setzten 0,2—0,5 ccm davon zu 1 bis 2 ccm einer 6—8%igen Gelatine, die mit 1% Soda alkalisch gemacht worden war. Daneben wurden immer Kontrollen angesetzt, in denen die fermenthaltige Flüssigkeit durch entsprechende Mengen 0,85%iger Kochsalzlösung ersetzt war. Dann werden alle Proben 12 Stunden lang in den Brutofen (37 - 40°) gebracht und danach 3 Stunden auf Eis gestellt. War die Gelatine verdaut, so blieb bei dieser erheblichen Abkühlung unter ihrem Erstarrungspunkt die Wiedererstarrung aus. Es zeigte sich nun, dass die Leukocyten bei myelogener Leukämie (polynukleäre und Myelocyten) selbst noch bei stärkerer (etwa 32facher) Verdünnung — die Gelatine verdauten, die Lymphocyten dagegen selbst bei tagelangem Verweilen im Brutschrank keinen irgendwie verdauenden Einfluss ausübten. Ferner stellten Stern und Eppenstein fest, dass dieselbe Leukocytenaufschwemmung einen sehr schwankenden Wirkungswert hatte, und zwar verdaute sie um so intensiver, je länger sie aufbewahrt wurde, „offenbar infolge des Zerfalls der Zellen und des Freiwerdens des verdauenden Ferments". Beide Autoren kamen zu folgendem Ergebnis: „Das proteolytische Ferment der Leukocyten wirkt am besten bei schwach alkalischer Reaktion; seine Wirkung ist bei 55° erheblich stärker als bei 37°, bei 70° wird sie abgeschwächt, bei 75° aufgehoben. Es stimmen also diese Eigenschaften etwa mit denen des tryptischen Verdauungsfermentes überein."

Gleichzeitig und unabhängig von Stern und Eppenstein veröffentlichten E. Müller und Jochmann (34—41) eine andere Methode (deren Prinzip allerdings schon Claudio Fermi (l. c.) angegeben hatte[1]), die in ebenso einfacher und augenfälliger Weise den Nachweis des proteolytischen Leukocytenfermentes gestattete. Im Gegensatz zu Stern und Eppenheim benutzten sie Löfflerplatten (Petrischalen mit

1) Schon Claudio Fermi hatte das erstarrte Blutserum als Substrat für den Nachweis proteolytischer Fermentwirkungen benutzt.

erstarrtem, mit etwas Traubenzuckerboullion versetztem Hammelblutserum) und verwandten eine Temperatur von ca. 50°. (Sie hatten beim Studium thermophiler Bakterien Zellenbildung durch — besonders eitriges — Sputum auf Löfflerplatten beobachtet.) Sie brachten mit Hilfe einer Platinöse, eines Glasstabes oder einer Pipette kleine Tröpfchen Blut von myelogener Leukämie auf eine Löfflerplatte und liessen diese 24 Stunden im Brutschrank bei 50° („thermophile Aussaat"). Es trat jedesmal anstelle jedes einzelnen Tröpfchens eine nach und nach sich vergrössernde dellenförmige Einsenkung ein. Müller und Jochmann rühmen an ihrer Methode vollkommen steriles Arbeiten ohne jeden Zusatz, erhebliche Beschleunigung des chemischen Prozesses durch die hohe Temperatur, Möglichkeit der Beschränkung auf kleinste Versuchsquanten z. B. auf einen einzigen Blutstropfen, sowie Anschaulichkeit und leichte Demonstrierbarkeit der Ergebnisse, neben der Möglichkeit einer annähernden quantitativen Messung der Fermentwirkung, wenn das zeitliche Einsetzen, sowie Grösse und Tiefe der Dellenbildung berücksichtigt wird. — Die Autoren konnten mit ihrer Methode den schroffen biologischen Unterschied zwischen polynukleären Leukocyten und Lymphocyten und den ihrer Ursprungsstätten nachweisen. Damit ist ein neuer Beweis für die Annahme Ehrlichs gewonnen, der einen prinzipiellen, auch histogenetischen Unterschied dieser beiden Zellformen behauptet, im Gegensatz zu anderen Autoren (z. B. Grawitz). Es ergab sich weiter die Bestätigung der von Erben bereits mikroskopisch erwiesenen Tatsache, dass die neutrophilen Leukocyten die Fermentträger sind. Ausserdem untersuchten Müller und Jochmann die wichtigsten menschlichen Körperorgane mit Hilfe ihrer Methode. Die schnellste und intensivste Verdauung zeigte das Pankreas. Aber auch die Leber und die Milz verdauten die Löfflerplatte. Die Milz muss sich also — so schliessen Müller und Jochmann — in bemerkenswerter biologischer Weise trotz des ähnlichen histologischen Aufbaues von den Lymphdrüsen unterscheiden, die die Löfflerplatte nicht verdauen. Sie glauben,

dass sich in der Milz vielleicht grössere Mengen zerfallender polynukleärer Leukocyten als Fermentträger ansammeln.

Bei ihren Untersuchungen zahlreicher höherer und niederer Säugetiere — es wurden 17 Affen, zahlreiche karnivore Nagetiere, Paarzeher und Unpaarzeher untersucht — erhoben Müller und Jochmann den interessanten, von Erben späterhin für Meerschweinchen- und Kaninchenleukocyten bestätigten Befund, dass ein scharfer biologischer Unterschied zwischen den menschlichen und tierischen Leukocyten besteht. Sie konnten mit ihrer Methode nur noch beim Affen (insbesondere bei den Anthropoiden) und auch — allerdings in geringerer Menge — beim Hunde ein proteolytisches Leukocytenferment nachweisen, während z. B. Meerschweinchen- und Kaninchenleukocyten weder Menschenblut- noch Rinderblutserum, noch das erstarrte Serum von Kaninchen und Meerschweinchen verdauten. Menschliche Leukocyten verdauten dagegen die anderen Serumarten prompt.

Pappenheim (42, 43) fand bei seinen vergleichenden anatomischen Studien weisse Blutzellen mit echten, neutrophilen Granulis nur beim Menschen, Affen und Hunde und pflichtet aus diesem Grunde der Ansicht Erbens und Müller und Jochmanns bei.

Im Anschluss hieran weisen Müller und Jochmann darauf hin, dass Hundeeiter ebenso wie entzündlicher menschlicher Eiter flüssig und rahmartig ist, während der Kanincheneiter eine käseartige Konsistenz hat; dass ferner die pneumonische infiltrierte, nicht tuberkulose Kaninchenlunge keine Verdauungskraft zeigt. Dies scheint zu der Annahme zu berechtigen, dass die Lysis einer Pneumonie beim Kaninchen anders als beim Menschen vor sich geht.

Zu bemerken ist noch, dass das Pankreas und in geringerem Grade auch die Leber dieser Tiere die Löfflerplatte verdauen.

Weiterhin stellten Müller und Jochmann fest, dass das Ferment wahrscheinlich nicht in der Kernsubstanz, son-

dern im Protoplasma oder neutrophilen Leukocyten enthalten ist. (Sie liessen isolierte Leukocyten in physiologischer Kochsalzlösung autolysieren und untersuchten sie — ebenso wie einzelne Leukocyten nach der Heterolyse der Löfflerplatte — mikroskopisch im gefärbten Präparat.)

Während Erben früher einen qualitativen Unterschied zwischen den Leukocyten des normalen Blutes und denen bei myelogener Leukämie machte, gelang Müller und Jochmann der Nachweis, dass auch die polynukleären Leukocyten des normalen Blutes, wenn man sie in reichlicher Menge durch abzentrifugieren gewinnt, das proteolytische Ferment enthalten, dass also die Unterschiede zwischen dem normalen und kranken Blute nur quantitative sind.

Erben (44) bestätigte bei einer Nachprüfung die Befunde und gab seine frühere Annahme eines Unterschieds zwischen normalen und kranken Leukocyten auf. Später gelang es ihm auch nach früheren wiederholten vergeblichen Versuchen, die Antolyse im normalen Menschenblut nach 25tägiger Bebrütung bei 37,6° C. und 3tägiger bei 50° C. nachzuweisen.

Erben (45) war es auch, der zuerst Müller und Jochmanns Methode kritisch würdigte. Es war den beiden Autoren aufgefallen, dass die Löfflerplatte bei Körpertemperatur fast völlig „unverdaulich“ war. Sie glaubten darin weniger eine Eigentümlichkeit des Nährbodens zu finden als eine Eigenart des leukämischen Blutes; eben dieselbe Löfflerplatte wurde durch Leukocyten, die z. B. durch mehrstündiges Erwärmen auf 50°—60° geschädigt worden waren, prompt verdaut. Die Erklärung hierfür glaubten Müller und Jochmann (46) darin zu finden, dass einmal die Leukocyten bei 50°—60° schnell absterben und daher ihr Ferment frei wird und dass andrerseits „in dem ungeschädigten Blute ein Hemmungskörper kreist, der die Wirkung des proteolytischen Leukocytenferments aufzuheben imstande ist, aber an Hemmungskraft bei höherer Temperatur zu verlieren scheint. Zu einem anderen Schluss kommt Erben (45) bei der Nachprüfung dieser Methode. Er benutzte eine

Serumplatte, die aus unverdünnter menschlicher Aszitesflüssigkeit durch langsames Erwärmen auf 90° hergestellt war. Diese Platte war bei 37,6° schon nach 12 Stunden deutlich, nach 20 Stunden ziemlich stark (wenn auch nicht so stark wie bei 50°) ausgedehnt. Er zeigte damit, dass auch nach der Müller-Jochmannschen Methode das Leukocytenferment bei Körpertemperatur nachweisbar ist. Ausserdem gelang es Erben festzustellen, dass auch Rinderserumeiweiss bei 37,6° verdaut wird, wenn es vor dem Erstarren nicht mit Traubenzuckerbouillon, sondern mit Kochsalzlösung verdünnt wird. Er hält daher zu dem Schlusse berechtigt, dass die Löfflerplatte nicht das geeignetste Substrat für derartige Untersuchungen ist. Demgegenüber halten Müller und Jochmann an ihrem Standpunkt fest, dass trotz Verwendung anderer Eiweissnährböden die Proteolyse bei „thermophiler" Aussaat von fermenthaltigem Material ausgiebiger ist, als bei Körpertemperatur.

Bei ihren zahlreichen Versuchen fanden Müller und Jochmann im Kolostrum ein sehr wirksames, eiweissverdauendes Ferment, das sie für identisch mit dem proteolytischen Leukocytenferment des Blutes erklären. Da die Leukocyten des Kolostrum die Löfflerplatte schon bei 37° rasch und ausgiebig verdauen, so erklären Müller und Jochmann dieselben für Zellen, die im Absterben begriffen sind. Müller und Jochmann konnten so mit Hilfe ihrer Methode Untersuchungen von Czerny bestätigen, der die Kolostrumkörperchen für Leukocyten hält, die aktiv in die Brustdrüsenrinne einwandern und sich in grosser Menge dann einstellen, wenn Milchbildung mit unterlassener Sekretentleerung zeitlich zusammentreffen. Czerny nimmt an, dass die Kolostrumkörperchen darum das Fett aus der Milch wegschaffen. Müller und Jochmann glauben ihnen noch eine andere Aufgabe zuschreiben zu müssen, nämlich die Eiweisstoffe der stagnierenden Milch abzubauen und der Resorption wieder zugänglich zu machen.

Gleich bei ihren ersten Versuchen fiel es Müller und Jochmann auf, dass Eiter von kalten Abszessen und überhaupt tuberkulöser Eiter keine verdauende Wirkung auf die Löfflerplatte erkennen lässt. Auch autolysierte der tuberkulöse Eiter — im Gegensatz zum Kokkeneiter — im Reagenzglase nicht. Tuberkulös-eitriger Auswurf zeigte dagegen deutliche Verdauung auf der Löfflerplatte, ebenso wie der Eiter von vorher mit Jodoform behandelten tuberkulösen Prozessen. Durch Jodzusatz zu den Nährböden einerseits und den verdauenden Leukocyten andrerseits stellten Müller und Jochmann fest, dass das Jod die Verdauung der Löfflerplatte durch Leukocyten bezw. Eiter weder hemmt noch beschleunigt. Die Verdauungswirkung des tuberkulösen Eiters aus mit Jodoform-Glycerin behandelten Prozessen konnte also nur auf einer chemotaktischen Zuwanderung von polynukleären Leukocyten beruhen. Die Heilwirkung der Jodoform-Glycerinbehandlung findet hiernach ihre Erklärung in der Auswanderung zahlreicher Fermentträger, die die Eiweisskörper im tuberkulösen Eiter abbauen und dadurch der Resorption zugänglich machen. Diese Tatsachen waren schon auf anderem Wege mehrere Jahre, bevor Müller und Jochmann ihre Untersuchungen anstellten, gefunden worden.

Heile fand, dass unveränderter tuberkulöser Eiter negativen Ausfall der Biuretreaktion gibt, während der mit Jodoform vorbehandelte Eiter eine mehr oder weniger positive Biuretreaktion gab — eine Tatsache, die sich durch die von Heile entdeckte und von Mülbert und Kolaczek vollkommen bestätigte Veränderung der Antolyse des tuberkulösen Eiters bei Jodoformeinwirkung erklärt. Heile konnte beweisen, dass bei der Jodoformbehandlung tuberkulöser Abszesse eine Einwanderung von Leukocyten resultiert, durch deren Zerfall die proteolytischen Enzyme frei werden, die letzteren lösen dann den Abszessinhalt auf und machen ihn resorptionsfähig. Nach dem durch Röhmann modifizierten Burianschen Verfahren (Füllung mit ammoniakalischer Chlorsilberlösung und Titrierung mit Rhodanlösung) wies Heile

direkt den verschieden grossen Gehalt des tuberkulösen Eiters an Purinbasen nach, wobei sich ergab, dass tuberkulöser Eiter ohne Vorbehandlung mit Jodoform im Durchschnitt 0,5, nach Vorbehandlung mit Jodoform jedoch 1,57 enthielt. Im Gegensatz zu diesen geringen Mengen von Kernzerfallsprodukten bei tuberkulösem Eiter enthielt Eiter bei akuter Mastitis 10,7 u. m.“

Noch in anderer Beziehung suchten Müller und Jochmann ihrer Methode eine praktische Bedeutung zu verleihen. Als Erklärung für die günstige Beeinflussung der Leukämie durch die Röntgenstrahlen wurde von vielen Seiten eine Zerstörung der im Blute kreisenden Leukocyten angenommen. Demgegenüber betonten Arneth, Kleineberger u. A. auf Grund genauer Beobachtung des Blutbildes und chemischer Untersuchungen, dass es sich nur um eine Beeinflussung der Leukocytenproduktion durch die Röntgenstrahlen handeln könne. Müller und Jochmann machten — ausgehend von der bereits erwähnten Tatsache, dass schwer geschädigte (z. B. durch vorübergehende Erwärmung auf 55°) Leukocyten auch bei Körpertemperatur die Löfflerplatte verdauen — folgenden Versuch:

Sie beschickten verschiedene Löfflerplatten mit abzentrifugierten Leukocyten aus normalem, aus leukämischem Blut und mit einzelnen Tröpfchen leukämischen Blutes und bestrahlten den einen Teil der Platten 1 Stunde lang, während der andere Teil als Kontrolle diente. Ein Teil der bestrahlten und unbestrahlten Platten wurde 24 Stunden bei 37° gehalten, während der andere in den auf 50° eingestellten Thermostaten kam. Es zeigte sich nicht der geringste Unterschied zwischen bestrahlten und unbestrahlten Platten, insbesondere konnte von einer Schädigung der Leukocyten durch die Röntgenstrahlen keine Rede sein; denn die bestrahlten Platten wiesen ebenso wie die unbestrahlten bei 37° keinerlei Andauung auf. Müller und Jochmann glauben dieses Versuchsergebnis als Stütze der Ansicht heranziehen zu dürfen, dass der therapeutische Erfolg der Röntgenstrahlen (Absinken

der Leukocytenwerte) in einer Verringerung der Leukocytenproduktion zu suchen ist.

Eingehend beschäftigten sich Müller und Jochmann mit der Frage der Beteiligung des Leukocytenfermentes bei der Heterolyse der Löfflerplatte durch andere Gewebe, namentlich unter krankhaften Bedingungen. Insbesondere suchten sie festzustellen, ob auch andere zellige Elemente als Fermentträger bei ihrer Methode in Frage kämen. Sie fanden, dass beim Menschen schon im 4. Monat das proteolytische Leukocitenferment vorhanden ist. Zentralnervensystem, Schilddrüse, Thymus, Lunge, Nebenniere, Haut, Herz und Nabelschnurgewebe zeigten keine verdauenden Eigenschaften auf der Löfflerplatte. Intensiv verdaute dagegen das Mekonium. Auch Potterin hatte im Mekonium mit Hilfe anderer Methoden bereits ein proteolytisches Ferment nachgewiesen. Das Pankreasferment scheint nach Müller und Jochmann schon im 6. Monat vorhanden zu sein. Anscheinend regelmässig findet sich, wie Ascoli bereits festgestellt hatte, in dem Plazentarzotten ein wirksames proteolytisches Ferment, das von anderer Seite (Bergell und Liepmann,[1]) Bergel und Falck[2])) mit anderer Methodik ebenfalls festgestellt ist. Bei zahlreichen Erkrankungen des Erwachsenen wiesen Milz und Knochenmark hinsichtlich ihres Fermentgehaltes keine gröberen Veränderungen auf. Starke Dellenbildung zeigten die pneumonisch infiltrierte Lunge und die Pfröpfe bei lacunärer Angina, desgleichen die Schuppen von Psoriasis im Gegensatz zu abgeschabten Epidermisteilchen bei Ichthyosis.

Neben der Verwertung ihrer Methode zur Beantwortung und Klärung rein theoretisch-wissenschaftlicher Fragen suchten Müller und Jochmann auch rein klinisch-praktische Vorteile daraus zu ziehen. Ausgehend von der von Heile gefundenen und durch sie bestätigten Tatsache, dass rein tuberkulöser Eiter im Gegensatz zum Kokkeneiter die Löfflerplatte nicht verdaut, untersuchten sie gemeinsam mit Kolaczek eine grosse

1) Münchn. mediz. Woch. 1905.
2) Ibid. 1908.

Zahl teils unbehandelter, teils mit Jodoformglycerin behandelter tuberkulöser und anderer Eiterarten und kamen zu folgendem Ergebnis:

1. „Bei der Prüfung von Eiterarten auf proteolytische Fermente mit Hilfe des Müller-Jochmannschen Verfahrens schliesst eine fehlende Verdauung des erstarrten Blutserums das Vorhandensein eines akut entzündlichen und durch die gewöhnlichen Eitererreger hervorgerufenen Prozesses aus; sie spricht vielmehr nach unseren bisherigen Erfahrungen mit Sicherheit für eine tuberkulöse Erkrankung, die selbst im Falle einer auffällig schwachen Fermententwicklung wahrscheinlich ist.

2. Eine ausgiebige, rasche Verdauung des erstarrten Blutserums spricht andererseits für den akut entzündlichen Charakter der Eiterung; ein tuberkulöser Prozess ist aber auch bei stark positivem Ausfall der Fermentreaktion keineswegs völlig ausgeschlossen, wenn derselbe vorher, vor allem mit Jodoformglycerin, behandelt ist oder mit einer Mischinfektion einhergeht, wie bei Fistelbildungen und tuberkulösen Erkrankungen der Halslymphdrüsen."

Hiernach ist der differentialdiagnostische Wert dieser Methode inbezug auf tuberkulöse und andersartige Eiterungen ein sehr begrenztes und ihre erfolgreiche Anwendung in der Praxis (es kommen eigentlich nur die Kliniken und Krankenhäuser in Betracht) auf einige wenige Fälle beschränkt. Daher hat auch — wie eine Durchsicht der einschlägigen Literatur ergibt — die Müller-Jochmannsche Methode in dieser Hinsicht keine allgemeine praktische Verwendung gefunden. Müller gibt selbst an Stelle dieser biologischen Prüfung ein chemisches Verfahren: das Verhalten von tuberkulösem und Kokkeneiter zum Millonschen Reagenz. Kokkeneiter zerfliesst, tuberkulöser Eiter bildet eine krümlige Masse in der genannten Flüssigkeit. Es soll auch regelmässig in Fällen mit Mischinfektion den tuberkulösen Grundcharakter der Eiterung anzeigen.

Die „Fermentreaktion“ bei normalen und krankhaften Ausscheidungen des Körpers, die Müller und Jochmann zur Unterstützung der Cystodiagnostik heranzuzielen suchten, ergab so unregelmässig schwankende Resultate, dass die Möglichkeit einer klinischen Verwertung der Methode in dieser Richtung aufgegeben werden musste.

Das allgemeine Urteil stimmt in dieser in der Tat mit dem von Kleineberger und Scholz überein, dass die Müller-Jochmannsche Methode keine wesentliche Bereicherung oder einer Vereinfachung der üblichen klinischen Methoden (Sordimentuntersuchung etc.) darstellt.

II. Das proteolytische Antiferment im Blutserum.

Während die überaus interessante biologische Tatsache des Vorhandenseins eines tryptischen Fermentes in den polynukleären neutrophilen Leukocyten bisher keine allgemeine praktische Verwendung finden konnte, wurde in neuerer und neuester Zeit dem im menschlichen Blute ebenfalls regelmässig vorkommenden „antitryptischen Faktor“, dem Antiferment, wie es allgemein genannt wird, ein grosses Interesse zugewandt und seine klinisch-diagnostische Verwendbarkeit lebhaft diskutiert.

Fermi (49, 50, 51), der sich mit eingehenden Studien über die Enzyme beschäftigte, wies als erster die antitryptische Wirkung der Organe nach. Er zeigte, dass das Trypsin von den Organen nicht nur im Organismus, sondern auch in vitro zerstört wird.

Fermi und Pernossi bestätigten zunächst die von anderen gefundene Tatsache, dass das Trypsin weder im sauren Urin der Fleischfresser, noch im alkalischen Urin der Pflanzenfesser, noch unter pathologischen Bedingungen im Nephritisharn auftritt und wiesen nach, dass es durch den Urin nicht ausgeschieden wurde. Fermi und Pernossi suchten nun festzustellen, welches das spätere Schicksal des Trypsins im Organismus sei, „ob nämlich die Wiederaufnahme

von Seiten des Darmes fehlte und es in situ von dem Darminhalt (Galle, Mikroben) zerstört oder mit den Fäces ausgeschieden würde, oder auch ob es, wieder absorbiert, in der Darmwand oder in dem übrigen Organismus zerstört würde". Nach der Ansicht der beiden Autoren wäre es sehr seltsam, wenn der Darm, der alle kolloiden Substanzen und die verdauten und auch nichtverdauten Albuminoide, wie das Casein, das gelöste Myosin, die Albuminalkalien, das Eiereiweiss mit Chlornatrium, die Gelatine wieder aufnehmen kann, das Trypsin nicht hätte wieder aufnehmen können. Experimentelle Untersuchungen hatten gezeigt, dass Menschen-, Rinder- und Pferdegalle und die Darmmikroben keine schädigende Wirkung auf das Trypsin ausüben. Ferner hatte Walter Leo (52) festgestellt, dass das Trypsin nicht mit den Fäces ausgeschieden wird. Auf Grund dieser Überlegungen kamen Fermi und Pernossi zu dem Schlusse, dass das Trypsin entweder von der Darmwand oder im Blute bezw. in den Organen zerstört werden müsste. „Um behaupten zu können, dass das Trypsin von der Darmwand zerstört werde, musste man beweisen, dass keine Wirkung von Seiten der Organe dabei in Frage käme." Diese Frage suchten die beiden Autoren experimentell zu entscheiden. Sie injizierten Tieren (Meerschweinchen, Fröschen) teils subcutan, teils intraperitoneal, teils intravenös Trypsinlösungen und suchten nach 5,30, 60 Min. das Trypsin im Blute und in den Organen mit Hilfe ihrer Gelatinemethode nachzuweisen, Nach einer Stunde war nirgends mehr Trypsin zu finden. Hierauf prüften sie in vitro den Einfluss des Blutes und verschiedener Organe (Leber, Milz, Muskeln) auf eine 2 % Trypsinlösung. Sie verwandten teils gekochte, teils nicht gekochte Organe und stellten fest, dass das Trypsin seine verdauende Wirkung auf die Gelatine entfaltete, wenn die Probe angesetzt wurde sofort, nachdem die Trypsinlösung mit den gekochten bezw. nicht gekochten (Mut) zusammengebracht worden war. Liessen sie dagegen die Trypsinlösungen 24 Stunden im Brutschrank bei 30° auf die Organe

einwirken, so zeigte sich immer, dass in den mit gekochten Organen gemachten Proben die Gelatine völlig verdauterer, während die in gleicher Weise mit den nicht gekochten Organen gemachten Proben keine Trypsinwirkung an der Gelatine erkennen liessen Fermi und Pernossi schlossen hieraus, dass das Trypsin von den Organen nicht nur im Organismus, sondern auch in vitro (in diesem Falle von den gekochten Organen nicht) zerstört wird. Eine ausreichende Erklärung konnte sie für diese interessante Tatsache nicht geben. Sie hielten eine trypsinzerstörende Wirkung des Protoplasmas (auch des toten) für möglich, andrerseits dachten sie daran, dass das Trypsin Molekül für Molekül an die Albuminoidsubstanzen gebunden wäre und deshalb nicht mehr auf die Gelatine wirken könne. Es gelang ihnen aber nicht, das Trypsin wieder von den Organen zu trennen.

Bei späteren Untersuchungen fand Fermi auch, dass das frisch gewonnene Blutserum eines Tieres sich dem Trypsin gegenüber genau so verhält wie die Organe. Er kommt, mit der Frage der in vivo fehlenden Selbstverdauung des Magens, Darms und des Pankreas beschäftigt (53), — zu dem Schluss, dass die Selbstverdauung infolge eines „besonderen Widerstandes des lebenden Protoplasmas“ nicht stattfindet.

Zu einem gleichen Ergebnis kommt Matthes (54). Durch zahlreiche Versuche weist er nach, dass die Enzyme nicht imstande sind, lebendes Gewebe zu verdauen und schliesst daraus, dass das „Leben an sich“ die Enzyme wirkungslos macht. Er sieht hierin eine zwanglose Erklärung für die fehlende Selbstverdauung des Darmes und — so fährt er fort — man hat daher nicht nötig, komplizierte Hypothesen aufzustellen, wie dies Joh. Frentzel (55) am Schlusse seiner Abhandlung tut. Die Hypothese Frentzels, dass vielleicht die Magenscheimhaut durch ein von ihr abgesondertes Antipepsin, die Darmschleimhaut durch ein Antitrypsin vor den Wirkungen der Fermente geschützt würden, kurz, dass also lebendes Gewebe durch ein von ihm

secerniertes Antienzyen der Verdauung sich entzöge, ist schon deshalb unwahrscheinlich, weil es dann die Eigenschaft jeder lebenden Zelle sein müsste, je nach Bedürfnis Antitrypsin, Antipepsin etc. abzusondern, wenn sie mit dem betreffenden Enzym zusammenkommen.

Freund (56) behauptet und sucht durch Versuche zu beweisen, dass der Zellturgor die Zellen gegen das Eindringen der Fermente schützt. Während Fermi-Pernossi (auch 65) und Matthes (auch 66) (im Gegensatz zu Frentzel) noch eine rein vitalistische Erklärung für die Resistenz der verschiedensten Organe gegen die Trypsinverdauung geben, kommt schon Hildebrandt (57) auf Grund einer Reihe interessanter Versuche zu einem viel wahrscheinlicheren und näher liegenden Ergebnis. Bei seinen Versuchen mit intravenösen Injektionen von Emulsin und dem Glykosial Amygdalin (er geht dabei von der von Claude Bernard gefundenen Tatsache aus, dass man Blausäurevergiftung erzeugen kann, wenn man kurz hintereinander Emulsin- und Amygdalinlösung injiziert) kommt er zu dem Ergebnis, „dass es sich nur um eine Hemmung bzw. Verhinderung des Fermentvorganges im zirkulierenden Blute handeln könne.“ (In vitro konnte er dagegen keinen hemmenden Einfluss des Blutes auf die Fermentreaktion zwischen Emulsin und Amygdalin finden. Hierdurch wurde er veranlasst, die antifermentative Wirkung des zirkulierenden Blutes beim Labferment zu untersuchen, das — wie Hammarsten gefunden hat — schon ausserhalb des Körpers intensiv von dem Blutserum in seiner Fermentwirkung gehemmt wird, und zwar am schwächsten von allen Blutarten vom Kaninchenserum. Hildebrandt injizierte Kaninchen gleichzeitig 5 ccm 10 % Labfermentlösung durch die V. femoralis und 10 ccm rohe Milch durch die V. jugularis. Es zeigten sich nach einer halben Stunde noch keine Symptome, die auf Caseingerinnsel schliessen liessen. Erst als nach dieser Zeit der Versuch wiederholt wurde, kam das Tier sehr bald ad exitum. Es fanden sich derbe Caseingerinnsel im Herz und in den

grossen Gefässtämmen. So konnte Hildebrandt durch einfache Versuche die antifermentative Fähigkeit des zirkulierenden Blutes zeigen.

Weiterhin stellte er ausgedehnte Untersuchungen über die Immunität gegenüber hydrolytischen Fermenten an. Er hatte ein Ausbleiben der Fermentwirkung auf den Organismus nach wiederholter Fermentapplikation per clysma beobachtet und suchte die Ursache festzustellen. Zunächst wies er experimentell nach, dass die Rektalschleimhaut keinen Einfluss auf die Resorption der Fermente hatte, dass es sich also nicht um eine lokale Immunität handeln konnte. Es drängt sich ihm daher die Vermutung auf, dass es sich „um eine Anpassung des Organismus handle, um eine wirkliche, allgemeine Immunität". Um diese Frage zu ergründen, injizierte er Kaninchen rektal kleine, an sich unschädliche Dosen von Emulsin unter allmählichem Ansteigen zu sicher tötlichen Dosen. So gelang es ihm, die Tiere gegen grössere, sicher tötliche Dosen zu immunisieren. Dass wirklich eine allgemeine Immunität erzeugt war, ging einerseits aus dem Fehlen der Konjunktivalreaktion mit Emulsin-Na Cl-lösung bei den immunisierten Tieren (während bei den nicht vorbehandelten Tieren immer eine äusserst heftige Konjunktivitis auftrat) andrerseits daraus hervor, dass die immunisierten Tiere unbedingt tötliche subkutane Emulsindosen prompt vertrugen.

Eine weitere Frage, die Hildebrandt zu beantworten suchte, war die, „ob die Immunität gegen Emulsin darauf beruhe, dass die Zellen des Organismus unempfindlich gegen seine Giftwirkung geworden sind, oder darauf, dass das Emulsin schneller unschädlich gemacht, zerstört wird". Daraus, dass bei den „emulsinfesten" Tieren bei gleichseitiger intravenöser Injektion von Emulsin und Amygdalin die HCN-Vergiftung ungemein verspätet auftrat, schliesst Hildebrandt, dass es sich bei der „Emulsinfestigkeit" nicht bloss um eine Immunität der Zellen des Organismus gegen die Giftwirkung des Ferments handelt, sondern dass

eine Art Gegengift in den Säften des Körpers erzeugt sei, welches das Ferment unwirksam und dabei wohl auch sonst unschädlich für das Tier macht. Diese Ansicht sucht Hildebrandt durch eine weitere experimentell festgestellte Tatsache zu stützen. Neben seiner spaltenden Wirkung auf einige Glykoside besitzt das Emulsin noch eine nicht unerhebliche diastatische, Stärke in Zucker umwandelnde Fähigkeit. Hildebrandt wies nun — unter Berücksichtigung des diastatischen Blutferments — nach, dass das Blut von emulsinfesten Tieren eine ganz erhebliche Einbusse seines diastatischen Vermögens erlitten hatte und eine ausgesprochene Hemmung der Zuckerbildung — auch gegenüber pflanzlicher Diastase — zeigte.

Ausserdem erwiesen sich die mit Emulsin immunisierten Tiere gegen die Giftwirkung der pfanzlichen Diastase geschützt.

Ebenso wie Hildebrandt beschäftigte sich Korschun (58) mit der Frage der Antifermentbildung im Blute und zwar speziell mit der Frage der Antilabbildung. Wie schon erwähnt, zeigte Hammarsten als Erster, dass Pferdeblut eine ausgesprochene, die Labgerinnung der Milch hemmende Wirkung besitzt.

Röden (59) fand, dass das Serum auch nach der Dialyse noch diese labhemmenden Eigenschaften zeigt. Er stellte auch die Thermolabilität dieses „Antilab“ fest (die hemmende Wirkung des Serums wurde durch Erhitzen auf 70° zerstört).

Später gelang es Morgenroth (60) und unabhängig von ihm Briot (61), durch immunisatorische Labinjektionen bei Ziegen und Kaninchen (deren Serum normalerweise entweder gar keine oder nur sehr geringe labhemmende Eigenschaften besitzt) die labhemmende Wirkung des Blutserums beträchtlich zu steigern, „also durch Immunisierung ein spezifisches Antilab zu erzeugen“. Die Auffassung, dass die labhemmende Wirkung normaler Blutsera auf einem spezifischen Antikörper beruhe, suchten Fuld und Spiro (62) zu widerlegen, indem sie experimentell feststellten, dass die labhemmende Wirkung des Blutserums auf einer Verbindung der

Kalziumsalze der Milch mit dem Pseudoglobulin des Blutserums, also auf einer Entziehung der zur Gerinnung der Milch nötigen Kalksalze beruhe.

Trotzdem beide Autoren sehr bald wieder diese Auffassung widerriefen (63), will Korschun durch gewisse Methoden die wahre Antikörpernatur der labhemmenden Substanzen nachweisen, weil er glaubt, dass „diese Methoden von allgemeiner Bedeutung sind und auch in anderen Fällen der Art von Wichtigkeit sein können".

Als Ergebnis seiner sehr übersichtlichen Versuche führt Korschun folgendes an:

1. Es besteht eine direkte Proportionalität zwischen den Quantitäten des Labs und denjenigen des Pferdeserums, welche zum Neutralisieren des Labs erforderlich sind.

2. Bei bestimmten Mengenverhältnissen zwischen Lab und Pferdeserum bekommt man eine vollkommen neutrale Mischung (Lo-Mischung), die auch bei wechselndem Volumen Milch unwirksam bleibt.

3. Teile der Lo-Mischung sind ebenso unfähig, die Milch zum Gerinnen zu bringen, wie die ganze Lo-Mischung selbst.

4. Die Milch, die mit Lo-Mischung aus Lab und Serum flüssig bleibt, gerinnt schnell, wenn man einen geringen Überschuss an Lab hinzufügt.

5. Wenn man einer Ziege grosse Mengen Pferdeserum subkutan injiziert, so bekommt ihr Blutserum eine spezifische, gegen das Antilab gerichtete Wirkung, die auf der Anwesenheit des thermolabilen Anti-Antilab beruht.

6. Es ist mithin der unumstössliche Beweis erbracht, dass im Pferdeserum ein spezifisches Antilab existiert, welches direkt auf Lab in derselben Weise wie Antitoxin auf Toxin einwirkt.

Erwähnt sei noch, dass es Sachs (64) gelang, Enten künstlich gegen Pepsin zu immunisieren.

Auch das uns hier am meisten interessierende Antitrypsin konnte künstlich durch Injektion von Trypsin beim Meerschweinchen gesteigert werden (Achalme).

Gegenüber den Theorien über die Resistenz des Magendarmkanals und des Pankreas gegenüber der Pepsin- bezw. Trypsinverdauung, die Fermi und Matthes geäussert hatten, wurde erst durch Weinlands (67) Untersuchungen die Frage nach der Resistenz lebender Gewebe gegenüber der Einwirkung des Trypsins in ein ganz anderes Licht gerückt und der Forschung in dieser Frage eine neue, entscheidende Richtung gewiesen. Weinland fragte sich, weshalb die im Magen-Darmkanal (also in sehr stark verdauenden Säften) lebenden Parasiten nicht verdaut werden. Es gelang ihm, eine ausgesprochene Hemmung der Pepsin- bzw. Trypsinverdauung durch (Quarzsand)-Breie von einigen Tänien zu zeigen. Es war also die Intakterhaltung des Tieres bzw. seiner Zellen für den Schutz gegen die Fermentwirkung nicht nötig. Weinland stellte sich dann filtrierte, ausgepresste Extrakte von Darmparasiten her und konnte nachweisen, dass sie dieselbe Schutzwirkung gegenüber der proteolytischen Fermenten entfalten wie das lebende Tier. Diese Extrakte erwiesen sich von grosser Haltbarkeit. Kurzes Aufkochen zerstörte die Schutzwirkung des Extraktes vollkommen (es konnte also nicht die Wirkung beigemengter Salze vorliegen). Hieraus schliesst Weinland, dass „Antifermente“ als die Schutzstoffe der Parasiten gegen die Pepsin- bezw. Trypsinverdauung anzusehen sind, dass es sich also garnicht um eine wirkliche Resistenz der Gewebe gegenüber der Einwirkung der proteolytischen Fermente, sondern „um ein Ablenken des Enzyms durch ein präformiertes Antiferment handelt“.

Es gelang Weinland, durch Alkoholfüllung aus dem Ascarisextrakt das „Antiferment“ zu isolieren.

Nach denselben Prinzipien beantwortete er auch die Frage, weshalb die Magen-Darmwand während des Lebens durch die proteolytischen Fermente nicht angegriffen wird. Er stellte fest, dass das „Antitrypsin“ im Darme des höheren Tieres (Schweins) im wesentlichen dieselben Eigenschaften besitzt wie das „Antitrypsin“ des Ascaris.

Dass das Antiferment beim höheren Tiere ebenfalls in allen Geweben und nicht nur in den Wänden des Verdauungstraktes, da, wo die Fermente sich besonders anhäufen, enthalten ist, dafür sprechen nach Weinlands Ansicht die Ergebnisse der Untersuchungen folgender Forscher:

Schnappauf (68) beobachtete, dass Leber und Muskelgewebe sowie defibriniertes Blut und Blutserum die Wirkung des Pepsins sehr beeinträchtigten bzw. dasselbe zerstörten. Camus und Gley (69) stellten ebenfalls eine hemmende Einwirkung des Blutserums auf Pepsin fest. Desgleichen fanden Hahn (71) und Pugliese und Coggi (70) im Blutserum einen die Pepsin- und Trypsinverdauung hemmenden Faktor. Auch Chassin und Levaditi (72) fanden Antitrypsin im Blutserum.

Es darf wohl als sicher gelten, dass es sich bei der antitryptischen Wirkung des Blutserums in der Tat um eine spezifische Wirkung handelt. Darauf deutet der bereits erwähnte Befund von mehreren Seiten, z. B. Jochmann und Kantorowicz bestätigten von Achalme, dass durch Trypsin-Infektion die hemmende Kraft des Blutserums auf die Trypsinverdauung zunimmt, ferner die Analogie mit der künstlichen Bildung von Antikörper gegen Hefe, Pepsin und Emulsin, der von Eisner gelieferte Nachweis, dass es sich bei der Antitrypsinwirkung um eine spezifische, die Trypsinverdauung, und nicht die Hefe-, Trypsin- oder Emulsinwirkung hemmende Eigenschaft des Blutserums handelt. Was die näheren chemischen Eigenschaften des Antitrypsins anlangt, so lässt sich bindendes darüber nicht sagen. Glässner glaubt, dass die antitryptische Funktion an die Euglobulinfraktion gebunden ist, während Landsteiner angab, dass die Albuminfraktion der Sitz der verdauungshemmenden Kräfte ist. Nach E. Müller ist die Hemmungskraft an die Albuminfraktion gebunden. Damit würden die Versuche Hedies (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 52 S. 412) übereinstimmen, welche ergaben, dass der Zusatz von Serumalbumin zu einer Trypsincaseinmischung in der Reihenfolge: Serumalbumin-Trypsin

Casein eine Hemmung der Trypsinverdauung zur Folge hatte, während beim Zusammenbringen der Stoffe in der Reihenfolge: Casein- Trypsin- Serumalbumin die Verdauung so gut wie nicht gehemmt wurde.

Diesem „tryptischen Antiferment im Blutserum vor allem des Menschen“ wandte sich in der Folgezeit das Interesse der Forscher in hohem Masse zu. Man bestrebte sich, die Antifermentfrage nicht nur wissenschaftlich weiter zu klären, sondern man suchte auch „die Antifermentreaktion“ unter die klinischen Untersuchungsmethoden mit einzureihen.

Zu nennen sind hier zunächst die Untersuchungen von Ascali und Bezzola (73), die an 15 Pneumonikern das Verhalten des antitryptischen Vermögens des Blutserums prüften und in allen Fällen ähnliche Befunde erhoben: In einer 1. Phase fand sich zunächst eine nicht unerhebliche Steigerung des Antitrypsingehaltes des Blutserums, dieser Wert hielt in einer 2. Phase eine gewisse Zeit lang nach dem Eintreten der Krise auf dem erreichten Höhepunkte und nahm „öfter Hand in Hand mit dem Abklingen der lokalen Erscheinungen ab“.

Die zu dieser Antitrypsinbestimmung von Ascali angewandte Methode war folgende:

Steigende Mengen (0,05 · 0,61—0,08) des im Verhältnis 1 : 10 mit 0,85 % NaCl-Lösung verdünnten Serums werden mit 1 ccm einer (jedesmal frisch hergestellten) bestimmten[1]) Verdünnung einer Trypsinmutterlösung und nach 10 Minuten mit 3 ccm Arthusscher Gelatine (3 % Gelatine, 1 % Natriumfluorid) versetzt. Dann kamen die Reagensgläser $2^1/_2$ h bei 37° in den Brutschrank und hierauf mehrere h in den Eis-

1) Die Stammlösung war eine 12%ige Lösung von Pankreation in gleichen Teilen von 10%iger NaCl-lösung und Glycerin (nach dem von Ehrlich für die Konservierung des Diphtherie antitoxin vorgeschlagenem Verfahren.

Es wurde jedesmal eine 0,5 %ige Verdünnung der Pankreatinlösung hergestellt.

1 ccm davon entsprachen 10 verflüssigenden Minimaldosen für 3 ccm der Gelatinelösung bei $2^1/_2$stündiger Verdauung bei 37°.

schrank zum Erstarren der nicht verdauten Gelatine. Auf diese Weise bestimmte Ascali die geringste Menge Serum, die die Verflüssigung der Gelatine eben noch verhindert hatte und damit den Titer des antitryptischen Vermögens des betreffenden Blutserums.

Die Ursache für die von ihm bei der croupösen Pneumonie festgestellte Steigerung des Antitrypsins im Blut sieht Ascoli die massenhafte Zerstörung von Leukocyten in den pneumonischen Entzündungsherden an. Auf das Freiwerden solcher grossen Mengen von Leukocytenferment reagiert nach seiner Ansicht der Organismus mit einer Zunahme des antitryptischen Vermögens des Blutserums. Ascoli glaubt durch Versuch ausschliessen zu können, dass das Antiferment von den Pneumococcen selbst geliefert wird oder dass die Krankheitserreger ein tryptisches Ferment enthalten, dass den Reiz für die Bildung grosser Mengen von Antiferment abgibt.

Erst Stern und Eppenstein (74) nahmen bei ihren Untersuchungen über das proteolytische Ferment der Leukocyten die klinische Prüfung des antitryptischen Faktors im Blutserum wieder auf. Sie stellten fest, dass Blutserum und Blutplasma auch hemmend auf das proteolytische Leukocytenferment wirken. Ihre Methode ist bereits früher ausführlich geschildert. Sie stellten Untersuchungen darüber an, ob bei Erkrankungen mit erhöhtem Leukocytenzerfall Veränderungen des Antiferments im Blutserum gegenüber der Norm auftreten. Da die von ihnen anfangs benutzte Leukocytenaufschwemmung allen schwankende Wirkungswerte zeigte und einen Vergleich der Resultate unmöglich machte, verwandten sie Pankreatin (Rhenania) zu ihren Versuchen. Sie konnten weder bei der myelogenen Leukämie, noch bei einigen Fällen mit erheblichen Eiteransammlungen (Empyem, perityphlitischen Abscess), noch bei der Pneumonie im Stadium der Lösung erhebliche Veränderungen des Antitrypsingehaltes im Blutserum gegenüber dem Serum normaler Kontrollpersonen feststellen (75).

Schon Stern und Eppenstein heben die Schwierigkeiten hervor, die sich der vergleichsweisen Antifermentbestimmung im menschlichen Blutserum entgegenstellen. Dass die Leukocytenaufschwemmung nach ihrer Ansicht ein durchaus unzulängliches Testobjekt darstellte, wurde schon erwähnt. Ausserdem betonen beide Autoren, dass der Antitrypsingehalt normaler Sera kein konstanter Wert ist, sondern — wie dies Landsteiner (76) auch bei zahlreichen Individuen einer Tierspezies feststellte — nicht unerheblichen Schwankungen unterliegt.

Hier sei eingeschaltet, dass einige Jahre, bevor Stern und Eppenstein die Frage des Antitrypsingehalts des menschlichen Blutserums von neuem zur Diskussion stellten, Glaessner (77) das Verhalten des antitryptischen Fermentes während der Verdauung zu erforschen suchte. Er prüfte das Blutserum vom Menschen und Hunden nüchtern und zu verschiedenen Zeiten nach der Nahrungsaufnahme mittelst der Mettschen Eiweisszylindermethode (24 Stunden bei Zimmertemperatur) und fand eine Zunahme der Antitrypsineinwirkung während der Verdauung und somit einen Konnex zwischen Trypsinabsonderung und Antitrypsinbildung im Blute. Stern und Eppenstein konnten die Resultate (Glaessner fand beim Hunde 1 mm, beim Menschen ca. 2 mm Unterschied in der Länge der verdauten Eiweisssäule) bei einer Nachprüfung mit Pankreatin und Gelatine nicht bestätigen. Ich halte die Versuche Glaessners nicht für völlig einwandfrei und daher seine Ergebnisse nicht für vergleichbar, weil er verschiedene Pankreaspräparate von völlig inkonstantem Wirkungswert verwandte [Hundetrypsin aus dem Trockenpankreas nach dem Verfahren von Kühne hergestellt (beim Menschen benutzte er einmal Leichenpankreas, das andere mal menschlichen aktivierten Pankreassaft)].

Sehr eingehende Untersuchungen über das „Antiferment“ im menschlichen Blutserum stellten — angeregt durch Stern und Eppensteins Versuche — Müller und Jochmann mit ihrer Methode an. Sie bereiteten sich ihre Verdünnungen in

der Weise, dass sie zunächst auf ein Uhrschälchen mit Hilfe einer Platinöse abgezählte Tröpfchen ihrer Fermenttestflüssigkeit (dünnflüssigen, blutfreien Kokkeneiters oder Leukocytenbreis) brachten und ösenweise das auf seinen Antifermentgehalt zu prüfende Serum hinzufügten. Je 1 Platinöse dieser Mischungen wurde dann auf die (besonders eingeteilte) Oberfläche einer Löfflerplatte gebracht. Sie fanden eine Hemmung der Dellenbildung auf der Löfflerplatte durch Leukämieplasma, Leukämieserum, durch Plasma und Serum des normalen menschlichen Blutes (n. W. schon bei Verdünnungen von 1 : 3), endlich auch durch Blutserum von Kaninchen und Meerschweinchen und bestätigten mit ihrer Methode der „thermophilen" Aussaat die Ergebnisse der bereits erwähnten Autoren. Einen hemmenden Einfluss der Erythrocyten auf das tryptische Leukocytenferment konnten Müller und Jochmann nicht finden. Ferner wiesen sie nach, dass anorganische Körper in dünnen Lösungen ($^1/_3$ % Essigsäure, $^1/_{10}$ % Normalsalzsäure, 1%ige Natriumkarbonatlösung) weder eine verdauungshemmende noch beschleunigende Wirkung auf das proteolytische Leukocytenferment ausübten. Auch zeigte eine verschiedene Reaktion des Löfflerserums (schwach-sauer, neutral, schwach-alkalisch) keinen erheblichen Einfluss.

Trotzdem Müller und Jochmann als Vorzug ihres Verfahrens der thermophilen Aussaat auf der Löfflerplatte „eine Abschwächung etwaiger störender Antifermente" hervorheben,[1]) trotzdem Eppenstein durch einwandfreie Versuche die bereits bekannte Tatsache bestätigt hatte, dass das Antiferment im Blutserum ein thermolabiler Körper ist, der durch $^1/_2$ stündiges Erwärmen auf ca. 58° abgeschwächt, durch 12stündiges Erwärmen auf 55° gänzlich unwirksam wurde

1) Ferner schreiben Müller und Jochmann: „Es fand sich, dass der im Blute kreisende Hemmungskörper an Wirksamkeit bei 50—60° allmählich verliert, aber auch bei dieser Temperatur noch eine derartige Hemmungskraft besitzt, dass diese bei Bussert von Blutproben nur durch starke Vermehrung der Fermentträger überwunden werden kann."

(allerdings blieb eine so erhebliche Schädigung des Antiferments aus, wenn Eppenstein — wie Müller und Jochmann, die ihre Löfflerplatten mindestens 24 h in dem auf 50—55° eingestellten Brutschrank liessen — eine Mischung von Blutserum und Leukocytenaufschwemmung erwärmte), benutzten Müller und Jochmann und nach ihnen zahlreiche andere Autoren — wie die nachfolgenden Betrachtungen zeigen werden — diese Methode zum quantitativen Nachweis des Antifermentgehalts verschiedener Körperflüssigkeiten.

Sie konnten das Antiferment nicht nachweisen bei Gesunden in der Frauenmilch, Galle, dem Liquor cerebrospinalis und Harn, stellten aber fest, dass das Antiferment beim Neugeborenen in annähernd gleicher Intensität wie beim Erwachsenen verhanden ist; dagegen fanden sie teilweise sehr hohe Antifermentwerte unter krankhaften Bedingungen. Neben der vorn erwähnten „Fermentreaktion“ suchten sie auch die „Antifermentreaktion“ [genaue Angabe der Methodik (78)] klinisch zu verwerten.

Sie untersuchten z. T. gemeinsam mit Kolaczek zahlreiche Trans- und Exsudate und fanden, dass für alle Fälle folgende Erklärung zutrifft: „Je mehr sich die gelapptkernigen Leukocyten als Fermentträger am Krankheitsprozess beteiligen, je mehr also eine eigentliche Bekundung in den Vordergrund tritt, um so geringer wird bei gleichem Eiweissgehalt durch Bindung des Antiferments die Hemmung.“

Im übrigen war in den zahlreichen untersuchten Fällen der Ferment- und Antifermentgehalt der Trans- und Exsudate ein so überaus und unregelmässig wechselnder, dass die Hoffnung der beiden Autoren, ihre Untersuchungsmethode als eine wichtige Unterstützung der Cytodiagnostik heranzuziehen, sich nicht erfüllte.

Während Müller und Jochmann im Blutserum bei verschiedenen Erkrankungen — ebenso wie Stern und Eppenstein — keine gröbere Veränderung seines Hem-

mungstiters nachweisen konnten,[1]) fand Bittorf (79) bei 6 Fällen von kroupöser Pneumonie (die allerdings z. T. nicht typisch waren und z. T. eine systematische Durchführung der Blutuntersuchung nicht gestatteten) im Beginn der Lösung der Pneumonie ein starkes Absinken des Antifermentgehaltes des Blutes, das in der Regel von einer reaktiven Antifermentvermehrung gefolgt war. Die Erklärung für diesen Befund glaubt Bittorf — im Gegensatz zu Ascoli — darin zu finden, dass, wenn tatsächlich eine Resorption eines Teiles des zur Antolyse des pneumonischen Infiltrats führenden proteolytischen Leukocytenfermentes eintritt, infolge der teilweisen Absättigung der normale Antifermenttiter des Blutserums zunächst sinken muss. Andererseits wird nach Bittorfs Ansicht die Steigerung des Fermentgehaltes im Blute sofort zu einer vermehrten „reaktiven" Antifermentbildung führen.

Bittorf weist in seiner Arbeit selbst auf die von den seinen abweichenden Resultate Ascolis und Bessolas hin. Er hält einen Vergleich der Resultate wegen der Verschiedenheit der Methoden nicht für durchführbar.

Die Versuche von Müller und Jochmann, die Antifermentbestimmung im Blutserum mit Hilfe ihrer Methode diagnostisch und prognostisch verwertbar zu machen, wurden von zahlreichen Autoren fortgeführt. Zunächst war es Wiens (80), der sich die Aufgabe stellte, an der Hand eines grösseren Materials zu untersuchen, „ob das Antiferment des Blutserums bei Krankheiten von der Norm abweicht, ob dies in gesetzmässiger Weise vor sich geht und welche Beziehungen zu den übrigen Krankheitserscheinungen im allgemeinen, zu den sonstigen Veränderungen des Blutes im besonderen, sich daraus ergeben". Er zentrifugiert das

1) Als normalen Antifermentgehalt des Blutserums sehen Müller und Jochmann eine Hemmung von 1:5 bis höchstens 1:10, an d. h. bei frischem Cocceneiter, der bei 640facher Wasserverdünnung noch deutlich verdaut, kann schon bei Zusatz einer 5—10fachen Menge normalen Blutserums jede verdauliche Wirkung ausbleiben.

Serum ab und benutzt frischen entzündlichen, dünnflüssigen Eiter (Platinösenverdünnung). Vorher wurde jedesmal mit dem Blutserum normaler Menschen der Titer des Eiters festgestellt. Wiens untersuchte im ganzen 72 Fälle. Bei einem Fall von Sepsis fand sich ein erhöhter Hemmungstiter, desgleichen durchweg bei allen Fällen von unkomplizierter Lungentuberkulose. Bei 2 Fällen von Carcinoma ventriculi und 1 Fall von Carcinoma vesicae felleae konnte Wiens keine erheblichen Abweichungen von der Norm feststellen; bei sämtlichen Ikterusfällen fand er dagegen eine Herabsetzung des Hemmungsvermögens. Er steht auf dem Standpunkt, dass eine Vermehrung des proteolytischen Fermentes im Blute immer eine Herabsetzung seines Hemmungstiters bedinge und nimmt daher an, dass wegen dieses hohen Fermentgehaltes im Blute bei septischen Erkrankungen eine Herabsetzung des Hemmungstiters die Regel sei.

Ausser diesen konnte Wiens keine Gesetzmässigkeit im Auftreten des Antiferments im Blutserum bei Erkrankungen feststellen. Er enthält sich auch jeglicher diagnostischer bezw. prognostischer Schlussfolgerungen.

In einer weiteren Arbeit veröffentlicht Wiens (81) seine Befunde bezüglich der Hemmungskraft des Blutserums bei denjenigen akuten Infektionskrankheiten, die mit einer erheblichen Vermehrung der gelapptkernigen Leukocyten einhergehen: „Im Beginn der Erkrankung tritt als Reaktion auf das Eindringen der Infektionserreger eine Steigerung der Hemmungskraft ein, im weiteren Verlauf, unter dem Einfluss der sich nunmehr entwickelnden Schutzkräfte des Organismus sinkt sie bis unter die Norm. Dieses Stadium hält mit Schwankungen geringen Grades, je nach der Art und der Schwere der Infektion, längere oder kürzere Zeit an. Als Zeichen eines günstigen Krankheitsverlaufs ist sodann ein langsames Wiederansteigen zur Norm zu beobachten. Anders bei ungünstig verlaufenden Erkrankungen: Die geringer als normale Hemmungskraft steigt plötzlich rapid an, ein Zeichen, dass die Schutzkräfte des Organismus erlahmt sind, die Hemmungskraft bis zum Exitus auf derselben Höhe.“

Da Wiens wiederholt fand, dass hohe Leukocytenwerte des Blutes durchaus nicht immer mit herabgesetztem Hemmungstiter einhergingen, so wagt er vorläufig nicht zu entscheiden, von welchen verschiedenen Faktoren der Antifermentgehalt des Blutes beeinflusst wird.

Aus einem Vergleich der von ihm gefundenen Schwankungen der Hemmungskraft im Blutserum mit den in der Litteratur niedergelegten Untersuchungen über Schwankungen der opsonischen Kraft bei akuten Infektionskrankheiten (82) glaubt Wiens folgern zu dürfen, dass beide in einem reziproken Verhältnis zu einander stehen. Er hält es nicht für unmöglich, dass evtl. die einfachere Methode der Antifermentbestimmung in gewissen Fällen die umständliche und zeitraubende Feststellung des opsonischen Index ersetzen könnte.

Im Gegensatz zu den erwähnten Autoren, die in der Müller-Jochmannschen Methode eine wertvolle Bereicherung der klinischen Untersuchungsmethoden sehen,[1]) erklären Klieneberger und Scholz (83) [auf Grund zahlreicher Untersuchungen] dieselbe für völlig ungeeignet zur Diagnose und Prognose der Infektionskrankheiten. Die in Bezug hierauf publizierten Befunde halten sie für „Selbsttäuschungen". Sie suchen mit 3 Hauptgründen den Beweis zu führen, dass die in Frage stehende Methode keine „quantitative Methode für quantitave Untersuchungen" darstellt.

„Einmal — und das ist entscheidend — sind die Löfflerplatten niemals konstant. Die proteolytische Wirkung des Leukocytenferments hängt wesentlich von dem Wasser- und Fettgehalt der Platte und der Schichtdicke ab.

Ein weiterer Versuchsfehler liegt nach Klieneberger und Scholz in der Mischungsmethodik. Eiter und Flüssig-

---

1) Wiens findet allerdings, dass der Eiter als Festflüssigkeit deshalb nicht gut brauchbar ist, weil er infolge autolytischer Vorgänge seine Beschaffenheit allmählich ändert. Aber seine Versuche, ihn durch eine Fermentlösung von bestimmtem Titer, die frei von derartigen Nachteilen ist, zu ersetzen, gelang ihm nicht.

keitsteilchen haben eine verschiedene Kohäsion an sich und eine verschiedene Adhäsion, welche sich beim Ausblasen oder Abstreifen auf die Mischungsplatte usw. sehr störend bemerkbar machen. Endlich können die Resultate nur eine relative Bedeutung haben, insofern als verschiedene Eiter — dünne Empyemeiter nicht ausgenommen — verschieden stark proteolytisch wirken. Sobald also der Eitervorrat ausgeht, leidet die Einheitlichkeit der Versuchsresultate. Neben diesen Fehlerquellen spielen die Verschiedenheiten in der Verdauung bei wechselnder Brutschranktemperatur (54°—60°), sowie im Laufe der Zeit eintretende Veränderungen in dem aufbewahrten Testeiter eine untergeordnete Rolle."

Aus diesen Gründen änderten Klieneberger und Scholz bei ihren ca. 1000 Einzeluntersuchungen, die sie 5 Monate hindurch an 150 Kranken anstellten, die Methodik Müller-Jochmann. Da ihnen die Darstellung einer hochwertigen sterilen Fermentlösung (aus Myelämieleukocyten, Eiterleukocyten etc.) nicht gelang, mussten sie beim Eiter als Testobjekt bleiben. Sie benutzten eine 10fache Verdünnung dünnen Empyemeiters mit physiologischer Kochsalzlösung. Vor dem jedesmaligen Gebrauche stellten sie sich aus ca. 0,4 ccm des im Eisschrank aufbewahrten (und vorher geschüttelten) Eiters diese Verdünnung her. Dann wurden (0,05 ccm) Tropfen von Serum bzw. Serumverdünnung und Eiterlösung gemischt und aus der tüchtig umgerührten Mischung immer 1 Platinöse voll auf die Löfflerplatte gebracht. Klieneberger und Scholz sind der Überzeugung, dass durch diese Abänderungen der Methode nicht nur die Verschiedenheit der Viskosität und, wegen der grösseren Versuchsquanten, die Fehler nach Möglichkeit beseitigt werden, sondern dass auch wegen der grösseren Verdünnung des Fermentes der Grad der Hemmungswirkung des Blutserums besser abgestuft werden kann. Als Nachteil dieser veränderten Methodik bleibt meiner Meinung nach die Tatsache bestehen, dass immer noch der seine fermentativen Eigenschaften so leicht ändernde Eiter als Testobjekt benutzt

werde. Klieneberger und Scholz selbst halten quantitive Ferment- und Antifermentbestimmungen mit der Müller-Jochmannschen Methode erst dann für zulässig, wenn absolut konstante Löfflerplatten und eine sterile konstante Fermentlösung von ähnlicher Viskosität wie Blutserumverdünnungen verwandt werden. Mit dieser verbesserten Methode suchten Klieneberger und Scholz folgende Fragen zu beantworten:

1. Verändern sich Blutsera, die nach der Entnahme mit oder ohne Karbolzusatz im Eisschrank aufbewahrt werden, in ihrer antifermentativen Kraft?

2. Verändern sich Sera desselben nicht fiebernden Menschen, in bestimmten Intervallen frisch entnommen, bezüglich ihrer proteolytischen Kraft?

3. Zeigen Krankheiten mit Leukocytenvermehrung (Leukämie, Leukocytose) oder künstlich hervorgerufene Leukocytosen (Hetolkuren) entsprechend der gesteigerten Leukocytenproduktion eine Zunahme von Leukocytenferment im Blute bzw. eine dementsprechende Abnahme der Hemmungssubstanzen für die Proteolyse?

4. Zeigen Prozesse mit Leukocytenzerfall, wie Empyem (Pyopneumothorax), Gangrän, Bronchiektasie, mit Röntgenstrahlen behandelte Affektionen eine Fermentzunahme oder eine Antifermentabnahme im Sinne von Müller und Jochmann?

Zeigen etwa Leukopenien, Lymphocytosen (und von Krankheiten insbesondere die Tuberkulose) eine Zunahme des Antiferments im Blute?

6. Gibt es bestimmte a priori nicht festzulegende Ergebnisse für das Verhalten des Blutserums bei perniciöser Anämie, bei malignen Tumoren?

Das Ergebnis ihrer sehr zahlreichen Untersuchungen fassen Klieneberger und Scholz in den kurzen Worten zusammen: „Gewisse Differenzen im Hemmungsvermögen scheinen bei Gesunden und Kranken vorzukommnn. Diese Differenzen sind aber inkonstant, und es lassen sich gesetz-

mässige Beziehungen zwischen Krankheit (Heilverfahren usw.) und Antifermentgehalt des Blutserums einstweilen nicht ableiten."

Auch aus den weiteren Untersuchungen von Wiens und Schlecht, Jochmann und Kantorowicz u. a. lässt sich ein konstantes Verhalten des Antifermentgehaltes des Blutserums bei Krankheiten nicht herauslesen. Der Antifermenttiter ist abhängig von der Grösse der Antiferment- und der Fermentprodukten und deren gegenseitige Beeinflussung. Starke Fermentprodukte z. B. bei akuten mit Hyperleukocytose einhergehenden Erkrankungen (Perityphlitis) kann zunächst zu einer Verminderung des Antifermenttiters führen, da das vorhandene Antiferment abgesättigt wird. Danach stellt sich, wie die Erfahrung lehrt, ein hoher Antifermentgehalt ein, weil bei fortdauernder Bildung von Leukocytenferment die Antifermentproduktion im Sinne des Weigertschen biologischen Gesetzes gesteigert wird. Umgekehrt kann es bei Krankheiten zum Versiegen der Antifermentproduktion kommen, auch bei reichlicher Neubildung von Ferment, z. B. bei myelogener Leukämie. Jochmann und Müller haben beobachtet, dass im Verlaufe einer myeloiden Leukämie die anfängliche hohe Hemmungskraft abnahm, sodass schliesslich das myeloide Blut verdauende Wirkung zeigte. Man darf wohl aus allen diesen Erfahrungen, so interessant sie auch sind, den Schluss ziehen, dass weder für die Diagnose noch Prognose von Infektion-, Blut- und anderen Krankheiten die Antifermentprüfung einen Nutzen bringt. Anders schien die Sache zu liegen bei der Krebskrankheit, als Matthes, Brieger und Trebing mit einer anderen Methodik die antitryptische Fähigkeit des Serums zu prüfen begannen.

Die bereits von Ascoli, Eppenstein, Wiens und Klieneberger und Scholz gemachten Versuche, die so überaus inkonstante Eiterverdünnung durch ein künstlich hergestelltes proteolytisches Ferment zu ersetzen, wurden auf Briegers Veranlassung von Marcus (84) mit Erfolg fortgesetzt. Er empfahl nach mannigfachen Versuchen mit

Trypsin und anderen Fermenten eine 1 %ige Lösung von Trypsin (C. A. F. Kahlbaum, Berlin) in sterilisiertem destilliertem Wasser, nachdem er gezeigt hatte, dass diese genau so wie die Leukocytenaufschwemmung und der Eiter auf der Löfflerplatte Dellenbildung erzeugt. Später hat das Verfahren von Marcus auch seine wissenschaftliche Begründung erfahren. Jochmann und Kantorowicz konnten nämlich nachweisen, dass das Antiferment des Blutserums in der Tat sowohl auf das Leukocytenferment als auch auf das Pankreatin eingestellt ist und dass aus diesem Grunde die Verwendung von Trypsinlösungen an Stelle von Eiteraufschwemmungen oder des von Jochmann und Lockemann chemisch dargestellten Fermentes aus Leukocyten bei der Prüfung des Antiferments erlaubt ist. Marcus liess sich die Löfflerplatte aus Rinderblutserum herstellen und verwandte eine stets frisch bereitete Trypsinlösung. Er stellte durch zahlreiche Versuche fest, dass beim Gesunden die Hemmungskraft des Blutserums erst durch das 4fache Volumen einer 1 %igen Trypsinlösung überwunden wird und deshalb bezeichnet er in der Folge jede Hemmung im Verhältnis 1:4 als normal, während er die geringste Abweichung davon als Abschwächung bezw. Verstärkung der Hemmungskraft des Blutserums ausspricht. Bei einer Nachprüfung der Ergebnisse Glässners (l. c.), der bekanntlich ein Ansteigen des Antitrypsingehaltes im Blutserum unter dem Einfluss der Verdauung fand, beobachtete Marcus im Gegenteil eine Verringerung der antitryptischen Kraft des Blutserums. Bei der Untersuchung von 10 seriskranker Menschen findet Marcus eine vollkommene Übereinstimmung dieser Befunde mit denen von Wiens. Daraus, dass in einem Falle von lymphatischer Leukämie (34jähriger Mann) das Blutserum eine „ausserordentlich verstärkte“ (1:7!) antitryptische Wirkung zeigt, glaubt Marcus — falls dieser Befund sich regelmässig wiederholen sollte — auf die Möglichkeit einer therapeutischen Beeinflussung der lymphatischen Leukämie durch Trypsin schliessen zu dürfen.

Dass Marcus die 1%ige Trypsinaufschwemmung an Stelle des entzündlichen Eiters in die Methodik der Antifermentbestimmung im Blutserum einführte, ist zweifellos als ein grosser Fortschritt zu bezeichnen. Nur halte ich es auf Grund eigener Untersuchungen — ebenso wie die bereits zitierten Autoren — für nicht richtig, dass er so schroff ein Blutserum, das eben noch das 3fache Volumen einer 1%igen Trypsinlösung an der Dellenbildung hindert, als normal in Bezug auf seine Hemmungskraft hinstellt. Ich halte im Gegenteil dafür – bei der Inkonstanz der Löfflerplatten, der Trypsinlösung usw. –, dem normalen Hemmungstiter einen grösseren Spielraum oberhalb und unterhalb dieser Grenze zuzugestehen.

Grösseres Interesse gewann die Frage nach dem Antifermentgehalt des Blutserums, als Brieger und Trebing auf die Vermehrung des Antitrypsins im Serum von Carcinomatösen hinwiesen. Da sie bei einem Krebskranken dauernd eine Erhöhung der Hemmungskraft sahen, untersuchten sie zahlreiche Carcinomfälle. Bei 35 „sicheren“ (? ob patholog. anatom.) Carcinomenfällen fanden sie konstant erhöhte Hemmungswerte (in 4 Fällen davon nur 1 : 6), 4 sichere Carcinomfälle zeigten dagegen normalen Antifermentgehalt. Beim Diabetes, bei nicht carcinomatösen Tumoren, bei benignen Magenerkrankungen, bei der Lues und bei 6 anderen Erkrankungen i. g. 44 Fällen fanden sich zwar auch einzelne Fälle mit erhöhtem Index (1 : 7, 1 : 6, 1 : 7, 1 : 9, 1 : 9 [Sepsis universalis], bei Lues mit Tabes-Wassermann + + einmal 1 : 1), im allgemeinen zeigten aber diese Erkrankungen keine auffälligen Abweichungen von der Norm. Bei 4 Fällen von Lungentuberkulose fanden Brieger und Trebing keine Steigerung, sondern teils herabgesetzte, teils normale Hemmung des Blutserums.

Schon auf Grund dieser Befunde glaubte Brieger bei Carcinomen an die differentialdiagnostische Verwendungsmöglichkeit der Antitrypsinbestimmung im Blutserum nach seiner Methodik denken zu dürfen. Nachdem er bei 55

weiteren sicheren Krebsfällen (86) auch eine erhebliche Vermehrung des antitryptischen Faktors gefunden hatte, hält er sich für berechtigt, „seine Methode in Verbindung mit den klinischen Symptomen als differentialdiagnostisch verwendbar bei der Erkenntnis des menschlichen Krebses anzusprechen". Gleichzeitig stellten Brieger und Trebing allerdings auch fest, dass die antitryptische Kraft des Serums schon nach wenigen Tagen merklich abgeschwächt war.

Bei 14 Fällen von mehr oder weniger ausgesprochener Kachexie konnten Brieger und Trebing auch einen erhöhten Hemmungswert (7 davon hemmten 1 : 6 bzw. 1 : 7) feststellen. Sie glauben daher unter Berücksichtigung der Carcinomfälle behaupten zu können, „dass die Vermehrung der Hemmungskörper bei kranken Individuen auf einen mehr oder minder hohen Grad von Kachexie hinweist". „Da aber die Carcinose und vielleicht auch die Sarkomatose ziemlich frühzeitig eine noch für das klinische Auge unbemerkbare Kachexie bedingen, so beansprucht unsere Methode als unterstützendes, differentialdiagnostisches Moment volle Beachtung."

Angeregt durch diese Befunde, stellten Brieger und Trebing zunächst an 2 Gesunden und 3 Krebskranken Versuche mit Pankreatinmedication per os an. Sie verabreichten 3 mal täglich eine Messerspitze Pankreatin in schwach alkalischem Wasser und fanden, dass bei beiden gesunden Personen die Reaktion von 1 : 4 auf 1 : 6 stieg, während sie bei 2 von den Krebskranken von 1 : 10 auf 1 : 3 bzw. 1 : 7 herabging,[1]) während der 3. Carcinomfall eine Steigerung der Reaktion von 1 : 16 auf 1 : 15 aufwies. Nach 2tägigem Aussetzen des Pankreatins fing angeblich die Hemmungskraft wieder an zu steigen und ging nach 2 bis 3tägiger erneuter Pankreatinbehandlung wieder herunter. Eine Erklärung für diese Be-

1) Bemerkt sei, dass bei dem einen Krebskranken ohne Pankreatinbehandlung einmal ($1^1/_2$ l nach dem Mittagessen) die Reaktion 1 : 7 betrug; dass also dieser Pat. — aus unbekannter Ursache — ohne Pankreatinbehandlung auf denselben Index kam, wie nach der Pankreatinbehandlung.

einflussung des antitryptischen Wertes im Blutserum Carcinomatöser konnten Brieger und Trebing nicht geben. Sie prüften (87) weiterhin den Einfluss dieser Behandlungsweise auf den Antifermentgehalt des Blutserums bei operierten und nichtoperierten carcinomatösen Personen, und zwar gelang es ihnen in 5 Fällen, dauernd den anfänglich hohen Index zu verringern.[1])

Leider fehlen Angaben darüber, wie sich die Hemmungskraft zu den verschiedensten Zeiten vor der Pankreatinbehandlung verhalten hat, ob sich nicht etwa — wie dies bei einem früher zitierten Fall zu konstatieren ist — zeitweise Werte feststellen liessen, die sich von denen nach der Pankreatinbehandlung nur wenig unterscheiden.

Bei weiteren 5 Fällen von hochgradigem Carcinom fanden die beiden Autoren im Gegenteil nach der Pankreatinbehandlung eine Erhöhung des antitryptischen Titers. Da Brieger ausserdem in 6 klinisch und histologisch sicheren Carcinomfällen und bei 3 sicher Sarkomatösen eine Erhöhung des Hemmungstiters (bei den Sarkomen nicht so ausgesprochen), desgleichen auch bei 5 klinisch carcinomverdächtigen Personen und bei 5 schwer Kachektischen fand, nennt er seine Methodik „Kachexiereaktion“ und glaubt sie auch als „Gradmesser der Kachexie ansehen zu können, indem Kachektische, bei denen der Titer durch Pankreatin sich beeinflussen lässt, vielleicht prognostisch günstiger beurteilt werden können als andere, bei denen trotz Behandlung mit Pankreatin ein hoher antitryptischer Titer bestehen bleibt; bei dieser ersten Kate-

---

1) 1. Fall: a) Vor der Behandlung 1 : 10
b) nach „ „ 1 : 6—1 : 7
2. Fall: a) 1 : 7
b) 1 : 5, 1 : 6.
3. Fall: a) 1 : 10
b) 1 : 5—1 : 6
4. Fall: a) 1 : 9
b) 1 : 3—1 : 6
5. Fall: a) kurz nach der Operation 1 : 10
b) 1 : 4

gorie dürfte der carcinomatöse Prozess wohl nur langsame Fortschritte machen". Brieger sieht in einem erhöhten Organeiweissumsatz die Ursache für reine Kachexiereaktion.

Die Angaben von Brieger und Trebing haben zu einer Reihe von Untersuchungen Veranlassung gegeben, die mit anderer uns zweifellos auch einwandfreier Methodik ausgeführt worden sind. Zuerst sind hier die von v. Bergmann und Meyer zu nennen. Sie benutzten eine ausserordentlich von früher uns bequeme Methode, welche Fuld zuerst, und dann unabhängig von ihm Gross, zur Bestimmung des Trypsingehaltes der Verdauungssekrete angegeben hatte.

Die Methode, welche in dem Laboratorium der medizinischen Poliklinik seit langem zu anderen Zwecken vielfach angewandt wird und deren Brauchbarkeit wir vollauf anerkennen, besteht darin, dass in einer Reihe von Reagensgläsern (in der Regel 6) je 2 ccm einer Caseinlösung mit je 0,5 ccm einer 2%igen Verdünnung des auf seinen Antitrypsingehalt zu untersuchenden Serum zusammengebracht und dann um je 0,1 ccm steigende Mengen einer Trypsinlösung beginnend mit der die 2 ccm Caseinlösung eben komplett verdauenden Trypsindosis (in der Regel 0,5) hinzugefügt werden — natürlich unter Auffüllung auf überall gleiche Volumina mit 0,85% Kochsalzlösung. Die Proben kommen dann auf $^1/_2$ Stunde bei 37° in den Brutschrank, und hierauf wird der Grad der Hemmung der durch das Trypsin bewirkten Verdauung des Caseins durch tropfenweises Ansäuern mit einer alkoholischen Essigsäurelösung bestimmt. Das unverdaute Casein fällt in saurer Lösung aus und je nach der Grösse des Antifermentgehalts des Serum werden in mehr oder weniger Gläsern Trübungen auftreten, die an Intensität abnehmen bis zu einer Probe, die klar bleibt, hier hat das Trypsin den antitryptischen Faktor des Blutserums völlig überwunden — sämtliches Casein ist verdaut. Das Glas, in dem eben eine Trübung sich zu zeigen beginnt, enthält die Trypsinmenge, die durch das Serum (0,01 ccm) in ihrer Verdauungswirkung gehemmt wurde.

Nötig sind die folgenden Lösungen:

1. Caseinlösung: 1 kg Casein wird unter leichtem Erwärmen in 160 ccm $\frac{n}{10}$ Na OH-Lösung gelöst, die Lösung mit $\frac{n}{10}$ H CL-Lösung gegen Lackmus neutralisiert und mit 0,85 % Kochsalzlösung auf 500 ccm gebracht.

2. Essigsäurelösung: 5 ccm Essigsäure + 45 ccm Alkohol + 50 ccm Wasser.

3. Trypsinlösung: 0,5 g Trypsin (Trypsin purissimum Grübler) werden in 50 ccm 0,85 % Kochsalzlösung unter Zusatz von 0,5 ccm N-Sodalösung gelöst und diese Lösung mit 0,85 % Kochsalzlösung auf das zehnfache verdünnt.

4. 2 % Verdünnung des betreffenden Serum.

Vor jedem Versuch ist nur noch erforderlich, die Wirksamkeit der Trypsinlösung festzustellen. Dies geschieht in der Weise, dass je 0,2. 0,3. 0,4. 0,5. 0,6. 0,7 ccm der Trypsinlösung mit je 2 ccm der Caseinlösung gut gemischt (selbstverständlich nachdem überall mit physiologischer Na Cl-Lösung auf gleiche Volumina aufgefüllt worden ist) auf $^1/_2$ Stunde in den Brutschank (37°) gebracht werden, und dann durch tropfenweises Ansäuern mit der Essigsäurelösung festgestellt wird, in welchem Glase, d. h. bei welcher Trypsinmenge keine Trübung mehr auftritt. Diese Trypsinmenge (in der Regel 0,5) wird dann — als die die 2 ccm Caseinlösung komplett verdauende Dosis — als Ausgangspunkt für die fallenden Trypsinverdünnungen im eigentlichen Versuch genommen.

v. Bergmann und Meyer bezeichnen nun mit — die normalen Hemmungen bis zu 0,6 ccm Trypsin, mit ± die Übergangsfälle mit Hemmung bis zu 0,7, mit + die Fälle mit deutlich vermehrter Hemmungswirkung bis zu 0,9 ccm Trypsinlösung reichend, mit ++ Fälle mit sehr starker Hemmung, noch gegenüber 1,0 und mehr vorhanden ist, mit −− — Fälle, bei denen selbst gegen 0,5 ccm Trypsinlösung keine oder nur minimale Hemmung vorhanden ist.

Sie untersuchten 120 normale und pathologische Fälle (davon 18 sichere Carcinome) und fanden bei 95,7 % der Carcinome einen positiven Ausfall der Probe (nur 9 Fälle hemmten noch gegenüber 1,0 und mehr, die übrigen hatten einen niedrigeren Index). Ausserdem betonen sie, dass sich unter einer ziemlich grossen Zahl sicher nicht Carcinom verdächtiger Personen Sera mit stark und deutlich positiven Hemmungen befinden. Die Briegersche Anschauung, dass der erhöhte Antifermentgehalt des Blutserums eine Art Kachexiereaktion sei (auch auf eine sonst noch nicht wahrnehmbare Kachexie bei beginnenden Carcinom), können v. Bergmann und Meyer an der Hand ihres Materials nicht bestätigen. Im Gegenteil fanden sie einerseits normalen und subnormalen Antitrypsingehalt bei einer hochgradig kachektischen Lues maligna, bei einer kachektischen Psychose nach Blutverlust, bei zwei Leukämikern, die während der Behandlung mit Röntgenstrahlen viel Zellenmaterial einschmolzen, bei schweren Phthisen, Magenneurosen und anderen unterernährten Patienten, andrerseits bei Individuen in ausgezeichnetem Ernährungszustande eine deutliche Vermehrung des Antitrypsingehaltes. Ein gewisses unterstützendes Moment bei der differentiellen Carcinomdiagnose sprechen dagegen beide Autoren der Antitrypsinbestimmung im Blute vorläufig nicht völlig ab.

v. Bergmann und Meyer gaben auch 2 Carcinomatösen mit sehr hohem antitryptischen Hemmungswert längere Zeit Pankreon, konnten aber keinen Einfluss der Behandlung auf den Antitrypsingehalt des Blutes feststellen und somit die Angaben Briegers nicht bestätigen.

Auch Herzfeld (96) hat mit der genannten Methode gearbeitet. Er lässt als äusserste Grenze des Normalen die Fälle gelten, die bei 0,7 Trypsinlösungzusatz eben noch eine Trübung zeigen; alle Fälle, deren Serum mehr als 0,7 Trypsinlösung hemmt, haben — nach seiner Annahme — einen erhöhten Hemmungstiter. Von 11 untersuchten Carcinomatösen (ob in allen Fällen die Diagnose auch pathologisch-anatomisch

bestätigt worden ist, geht aus seinen Angaben nicht hervor) reagierten danach 81% positiv. Ausserdem fand Herzfeld fast bei allen Phthisikern einen stark erhöhten Hemmungswert des Blutserums. Er hält — wie Brieger — die Antifermentreaktion für eine, wenn auch nicht streng spezifische, Kachexiereaktion. Allerdings beobachtete er am Hunde bei 16tägiger Unterernährung keine Vermehrung, sondern vielmehr eine Verminderung des „Antitrypsins". Die Bedeutung der Reaktion für die Diagnostik des Carcinoms sieht er darin, dass ein negativer Ausfall „vielleicht einmal neben anderen Hilfsmitteln der Untersuchung mit Vorsicht zu Rate gezogen werden kann", während ein positiver Ausfall im allgemeinen keine Schlüsse gestattet.

Braunstein hat nach der Methode von Marcus-Brieger-Trebing 42 Kranke, darunter 24 Krebskranke untersucht und in 91,7% der Krebsfälle und 27,7% der Nicht-Krebsfälle einen erhöhten Antitrypsingehalt festgestellt. Nach seiner Ansicht ist die Reaktion als Caseinreaktion und in dem Sinne diagnostisch verwertbar, dass niedriger Antitrypsingehalt gegen Krebs spricht. Mit der Fuld-Grossschen Methode hat auch G. Eisner gearbeitet; jedoch nahm er $\frac{1}{3}$% Caseinlösung statt einer 1%, welche den Vorteil hat, dass der Übergang von völliger Trübung zu völliger Verdauung in dem Gläschen besser erkannt wird. Auch Eisner fand zwar häufig eine grosse Hemmungswirkung des Serums von Karzinomatösen, aber sie war nicht in allen 13 Karzinomfällen vorhanden, und auch Sera von anderen Kranken zeigte ebenfalls sehr hohe und vielfach noch höhere Antitrypsinwerte als die Carcinomsera. Er kommt infolgedessen zu dem Schluss, dass die Erhöhung der Antiferment-titers nicht spezifisch für das Serum von Carzinomkranken ist.

Eigene Untersuchungen.

Ich habe — gleichfalls nach der Caseinmethode — ca. 100 Sera von Gesunden und Kranken (darunter von 20 anatomisch sicher Carcinomatösen) in ca. 100 Einzel-

untersuchungen geprüft. Hinsichtlich der Methodik möchte ich folgendes erwähnen. Meiner Ansicht nach nehmen v. Bergmann und Meyer und auch Herzfeld viel zu tiefe Trypsinwerte als Hemmungswerte des „normalen“ Serums an. Ich fand, dass bei klinisch Gesunden eine Hemmung bis zu 0,9 bzw. 1,0 Trypsinlösung die Regel bildet, dass aber das antitryptische Vermögen sehr häufig von ca. 0,6 bis ca. 1,0 ccm der Trypsinlösung schwankt, d. h. dass bei dem einen bei einer Verdünnung mit 0,6 ccm bei einem andern erst bei einer Verdünnung mit 1,0 ccm Trypsinlösung eben noch ein Niederschlagsring sich bildet. Aus diesen Gründen halte ich es nicht für angebracht, einen ganz bestimmten Trypsinwert (etwa 0,6 wie v. Bergmann, oder 0,7 wie Herzfeld) als Ersatzwert des Normalen anzusprechen. Eine weitere Schwierigkeit, den Hemmungsgrad eines Serums nach der v. Bergmannschen Methode zu bestimmen, liegt — glaube ich — darin, dass es in den allermeisten Fällen ein Ding der Unmöglichkeit ist, festzustellen, in welchem Reagensglase eben noch eine Trübung auftritt. Meistens zeigten, abgesehen von den Proben mit einem zweifellosen Niederschlag, diejenigen, die nach v. Bergmann klar bleiben sollten (ich habe immer eine Reihe von 8 Trypsinverdünnungen angesetzt), eine leichte ringförmige Opalescenz, sodass es sehr schwer war, die Hemmungsgrenze festzusetzen, um so schwerer, je weniger intensiv der Niederschlag in den 1. Gläsern auftritt. Ich habe mir bei der Aufstellung meiner Tabelle daher in der Weise geholfen, dass ich in fraglichen Fällen alle die Proben als vollkommen verdaut ansehe, in denen die leichte Opalescenz dieselbe Intensität zeigte, wie in der 8. Probe — also bei 1,2 ccm Trypsinlösung.

Aufgefallen ist mir ferner die wechselnde Intensität des Niederschlags bei Proben mit Seris, die sonst gleichen Hemmungstiter — nach dem jetzigen Sprachgebrauch — zeigten. So fand ich, um nur ein Beispiel anzuführen, 2 Sera, die beide bis zur 4. Trypsinverdünnung (also 0,8 ccm der Trypsinlösung) hemmten und bei denen sich die Niederschläge folgendermassen verhielten:

I. 1—3 sehr intensiv, kaum ein Unterschied in der Intensität, 4 eben angedeutet, 5—8 gleiche leichte Opalescenz.

II. 1 mässig intensiv, 2 weniger, aber sehr deutlich, 3 noch weniger, 4 eben angedeutet, 5—8 gleich.

Dieser Unterschied in der Intensität der Niederschläge bei sonst gleichem Hemmungswert fand sich in ca. einem Drittel meiner Fälle.

Kann man solchen Seris ohne weiteres einen gleichen Hemmungswert zusprechen?

Ich entnahm in jedem Falle ca. 4 ccm Blut durch Venenpunktion, in fast allen Fällen morgens gegen 10 Uhr, und liess das Serum im schräggestellten sterilen Zylinder im Eisschranke sich absetzen. Ebenso wie Klieneberger und Scholz und Brieger prüfte ich wiederholt, ob sich das ohne irgendwelchen Zusatz im Eisschrank aufbewahrte Serum in seinem Antifermentgehalt ändert. Ich konnte keine Veränderungen feststellen.

Auch war es mir nicht möglich, bei wiederholten Untersuchungen einen deutlich ausgesprochenen Einfluss der Nahrungsaufnahme auf das antitryptische Vermögen des Blutserums zu konstatieren.

Ferner machte ich den gleichen Versuch wie Herzfeld, liess einen Hund 13 Tage hungern und bestimmte am Anfang und am Ende dieser Periode den Hemmungsindex. Es stellte sich keine deutliche Differenz heraus.

Auch Versuche am hungernden pflorizinvergifteten Hunde, bei dem ein erhöhter Eiweisszerfall zu erwarten war, ergaben keine Änderung des Hemmungstiters. Daraus ergibt sich ein Widerspruch zu Versuchen von Braunstein, welcher zur Stütze der Auffassung, dass es sich bei der Erhöhung des Antifermenttiters um die Wirkung der Kachexie handeln könne, Kaninchen und Merschweinchen mit Phloridyzin und Phosphor vergiftet hat und in der Tat eine Erhöhung des Antifermentgehaltes erfordert. Wie ich bemerken möchte, braucht zunächst, abgesehen von der, wie ich später zeigen werde, durchaus nie wahrscheinlichen Annahme, dass die Er-

höhung der antitryptischen Wirkung eine Kachexiereaktion sei, in diesen verschieden ausgefallenen Beobachtungen kein unlösbarer Widerspruch zu liegen. Wie bereits aus einigen Beobachtungen von Brieger und Trebing zu ersehen ist und wie auch aus einer unserer klinischen Beobachtungen (s. Tabelle Nr. 8) und aus der Natur des Phänomens zu erwarten ist, kommen unübersehbare Schwankungen im Antitrypsingehalt vor; diese können sehr wohl die Ursachen der Verschiedenheiten im Ausfall der Versuche der einzelnen Autoren sein. Das sehen wir auch in den Versuchen mit Trypsineinverleibung, z. B. bei Brieger und Trebing. Es erscheint mir nach allem, was wir über das Antitrypsin wissen (siehe oben), sicher, dass es das Reaktionsprodukt auch bei Eindringen von Trypsin in die Körpersäfte ist und ein Schutzstoff gegen diese drei Körperzellen unter Umständen schädliche Substanz darstellt. Von diesem Gesichtspunkt aus erschien es von Interesse, die antitryptische Fähigkeit des Blutserums von pankreaslosen Hunden zu prüfen, da doch voraussichtlich das in grosser Menge unter gewöhnlichen Ernährungsverhältnissen produzierte Pankreastrypsin die hauptsächliche Quelle für die Bildung des Antitrypsins ist. Professor Mohr hat bereits im Jahre 1904 von der Tatsache ausgehend, dass das Blutserum resistent gegen die Trypsinverdauung ist, diesbezügliche Versuche an Pankreashunden angestellt. Doch konnte er bei 10 Versuchen, welche an Hunden am 16. bis 18. Tage nach den Pankreasexstirpation angestellt wurden, einen Unterschied in der hemmenden Wirkung des Blutserums vor und nach der Exstirpation nicht feststellen. Die Hemmungswirkung wurde in der Weise festgestellt, dass der koagulable und nicht koagulable Stickstoff des der Trypsinverdauung ausgesetzten Serums bestimmt wurde. Eine Abnahme der Serumresistenz gegen Trypsin wäre auch noch von dem Gesichtspunkt aus interessant gewesen, als damit die Neigung der pankreaslosen Tiere zu Eiterungen als Folge schrankenloser Tätigkeit des proteolytischen Leukocytenfermentes hätte eine Aufklärung erfahren können.

Ich komme nun zur Besprechung meiner klinischen Untersuchungen, die ich in vorstehender Tabelle zusammengestellt habe.

Zum Verständnis der vorliegenden Tabelle sei folgendes bemerkt: Die dicken Querstriche geben an, bis zu welcher Trypsinverdünnung eben noch eine Trübung aufgetreten ist, d. h. welche Trypsinmenge durch das betreffende Serum eben noch an der Verdauung des Caseins gehindert wurde. Die Intensität der Niederschläge ist — trotzdem bei allen Versuchen die gleiche Menge der Essigsäurelösung zugesetzt wurde — gänzlich ausser Acht gelassen, weil sich (in ca. 37 % dieser Fälle) keine deutliche Abstufung entsprechend der Zunahme der verdauenden Trypsinmenge, sondern nach einer mehr oder weniger grossen Zahl sehr intensiver — sich untereinander nicht unterscheidender Niederschläge, ein auffällig geringer, meist nur eben noch feststellbarer Niederschlag fand. Ich lasse die Frage offen, ob nicht die Intensität des Niederschlags bei der Beurteilung der Hemmungskraft eines Serums in Betracht gezogen werden muss.

Ferner muss ich betonen, dass ich im Gegensatz zu v. Bergmann, Meyer und Herzfeld — bei der Untersuchung der Sera zahlreicher klinisch Gesunder Hemmungen bis zu 0,9 (bar 1,0) der Trypsinlösung sehr häufig gefunden habe. Da ausserdem — wie schon erwähnt — die Beurteilung, in welchem Glase eben noch eine Trübung auftritt — sehr subjektiv ist, so kann meines Ermessens nur den Seris ein erhöhter Hemmungstiter zugesprochen werden, bei denen sich bei mehr als 0,9 ccm der Trypsinlösung ein zweifelloser Niederschlag findet. Hiernach waren nur 3 von meinen 20 (histologisch sicheren) Carcinomen positiv, d. s. 10 %, und von anderen (51) Erkrankungen (es wurden absichtlich solche, die mit einer mehr oder weniger ausgesprochenen Kachexie einhergingen, ausgesucht) 14, d. s. 27,5 %.

Ich habe im ganzen (die Carcinomatösen eingerechnet) 35 Kachektische (dabei sind mässige Abmagerungszustände unberücksichtigt geblieben) untersucht, 6 davon sind positiv,

also 17,14 %. Von 4 sicher Tuberkulösen zeigte bei 3 das Serum einen zweifellos erhöhten Hemmungstiter.

Ich kann demnach — trotzdem ich meine Befunde ausgiebig kontrolliert habe — die mit der gleichen Methode von anderen Autoren erhobene Befunde nicht bestätigen. Einen Vergleich zwischen den mit der v. Bergmannschen und den mit der Briegerschen Methodik gewonnenen Resultate halte ich wegen der Verschiedenheit der Methoden nicht für möglich. Zum Teil erklärt sich das Abweichen meiner Befunde von denen der anderen Autoren dadurch, dass ich nicht — wie jene — Hemmungen bis zu 0,6 bzw. 0,7 als normale annehme. Wenn ich das täte, dann böten von meinen 71 Fällen 67 einen erhöhten Hemmungstiter.

Auf jeden Fall geht aber auch aus meinen Versuchen in Übereinstimmung mit den erwähnten Autoren (von Bergmann und Meyer, Herzfeld, Eisner) hervor, dass die Erhöhung des antitryptischen Titers des Blutserums nicht charakteristisch ist für das Serum von Carcinomatösen. Ich finde im Gegenteil, dass das Serum nicht Carcinomatöser in sicherem Prozentsatz eine stärkere Hemmung der tryptischen Verdauung zeigt. Auch dagegen muss ich mich, in Übereinstimmung mit Jochmann, wohl dem erfahrensten Forscher auf diesem Gebiete aussprechen, dass er sich bei der Erhöhung der antitryptischen Fähigkeit des Blutserums um eine Kachexiereaktion handele. Das geht ohne weiteres aus der Betrachtung der obigen Tabelle hervor, ferner aber auch aus den zahlreichen Untersuchungen anderer Autoren, z. B. Gräfenberg, Becker, welche an gynäkologischen Material gearbeitet haben.

Ich kann deshalb dem Nachweis eines erhöhten Antifermentgehalts des Blutserums eine diagnostische Bedeutung in dem Sinne, dass dadurch die vermehrte Einschmelzung von Körpergewebe (Kachexie) oder Übergang von Carcinombestandteilen (Eiweiss oder heterolytischem Ferment), nicht zu sprechen. Auch der Meinung kann ich mich nicht anschliessen, dass niedriger Antifermentgehalt im Zweifelsfalle

gegen Carcinom spreche. Unsere Erfahrungen und die kritische Betrachtung der Versuche von anderen Autoren zeigen, dass nicht selten normaler oder niedriger Antifermentgehalt bei Carcinom betrachtet wird.

Gewiss wird man anerkennen, dass in der Tatsache des erhöhten antitryptischen Vermögens eine bedeutsame biologische Erscheinung zu Tage tritt. Da sie aber einerseits den Ausdruck der Reaktion der Körpersäfte auf den Übertritt nur grösserer Mengen tryptischen Ferments aus den vielen im Körper vorhandenen Quellen dieses Fermentes (Leukocyten, Pankreas, Plazenta, möglicherweise auch proteolytisches Krebsferment und antolytische Organfermente) darstellt, andererseits wir weder über die Grösse dieser Mengen noch über den Grad der Absättigung und die neugebildete Menge des Antiferments etwas aussagen können, so sind alle auf die Quantität des antitryptischen Fermentes aufgebaute Schlüsse unsicher und weder diagnostisch noch prognostisch zu verwerten.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer und Chef, Herrn Professor Dr. Mohr den ergebensten Dank auszusprechen für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für die gütige Förderung bei ihrer Ausführung.

Zusammenfassung.

1. Die polynukleären Leukocyten des Menschen enthalten ein sehr wirksames proteolytisches Ferment.
2. Das Fehlen dieses Fermentes in den Lymphocyten ermöglicht die Unterscheidung beider Zellarten mit Hilfe der Müller-Jochmannschen Plattenmethode. Doch tritt die klinische Bedeutung der Methode gegen die anderen klinischen Methoden bei der Untersuchung von Eiterungen, Exsudaten etc. in den Hintergrund.
3. Das Blutserum von Menschen und Tieren besitzt antitryptische Wirkungen, die spezifisch gegen das proteolytische Leukocytenferment und das Trypsin des Pankreas sind.
4. Die Stärke der antitryptischen Fähigkeit des Blutserums ist sowohl unter normalen als auch pathologischen Bedingungen verschieden.
5. Eine besonders ausgeprägte oder konstante Erhöhung des Antitrypsins im Blutserum von Carcinomatösen ist nicht vorhanden; ebensowenig ist dies bei Kachexie der Fall.
6. Eine diagnostische Bedeutung kommt infolgedessen dem erhöhten Hemmungstiter des Blutserums für Trypsin nicht zu; ebensowenig eine prognostische.
7. Die Höhe des Hemmungstiters ist vielmehr abhängig von zwei zunächst nicht bekannten Faktoren: dem Übergang von proteolytischem Ferment in die Körpersäfte und der dadurch bedingten Absättigung von Antiferment und der Stärke der Antifermentbildung.

Literatur.

1. E. Ludwig, Wien. Med. Wochenschrift 1891.
2. v. Jaksch, Zeitschrift f. klin. Medizin 1883, Bd. 4, S. 413.
3. —,— Zeitschrift f. phys. Chemie 1892, Bd. 16, S. 243.
4. —,— Klin. Diagnostik 1896, 4. Aufl.
5. Freund und Obermayer, Zeitschrift f. phys. Chemie, 1891, 15.
6. Matthes, Berliner klin. Wochenschrift 1894.
7. v. Limbeck, Grundriss einer klin. Pathologie des Blutes. Jena 1896, 2. Aufl., S. 111.
8. Devoto, Rivista chinica 1891, Vol. 30.
9. in v. Jaksch 4., 3. Aufl., S. 74.
10. zit. n. Erben, Wiener klin. Wochenschrift 1902, No. 10, S. 276.
11. Matthes, Berliner klin. Wochenschrift 1894, S. 531.
12. Strauss, Charité-Annalen 1898.
13. Erben, Zur Kenntnis der Zusammensetzung lymphaensischen Blutes. Zeitschrift für klin. Med. 1900, Bd. 40, S. 266.
14. Rietsch und Sternberg, ref. in Baumgartens Jahresbericht über die Fortschritte in der Lehre von den pathogenen Mikroorganismen 87/3627.
15. Schumm, Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiologie und Pathologie 1904, 4 (34), S. 442.
16. —,— Hofmeisters Beiträge 1904, Bd. 5, S. 583.
17. —,— Hofmeisters Beiträge 1905, Bd. 7, S. 175.
Schumm, Nachweis eines tryptischen auf Casein wirkenden Fermentes. Über Autolyse, leukäm. u. leukocytot. Blutes.

18. Pfeiffer, Wiener klin. Wochenschrift 1906, No. 42, Bd. 19, S. 1249.
19. Neumeister, zit. n. Schumm, Hofmeisters Beiträge 1904, Bd. 4 (35), S. 453.
20. Knoop und Embden, Hofmeisters Beiträge 1903, Bd. 3, S. 120.
21. Langstein, Hofmeisters Beiträge 1902, Bd. 3, S. 373.
22. Schumm, Hofmeisters Beiträge 1904, Bd. 4, S. 453.
23. Erben, Vorläufige Mitteilung über die Bildung unkoagulabler Eiweisskörper im leukämischen Blut. Wiener klin. Wochenschrift 1902, No. 10, S. 276.
24. Erben, Über die Ursache der Peptonbildung im leukäm. Blut. Zeitschrift für Heilkunde 1903, Bd. 24 (bezw. 4), Heft 2, S. 70.
25. Erben, Hofmeisters Beiträge 1904, Bd. 5, S. 461.
26. Erben, Über das proteolytische Ferment der Leukocyten. Zentralblatt f. innere Medizin 1904, S. 81.
27. Friedrich Müller, Über die Bedeutung der Selbstverdauung bei einigen krankhaften Zuständen. Kongress f. innere Med. 1902, 20.
28. Hankin und Wesbrock, Lis vossier, zit. n. Kolaczek und Müller. Deutsche Med. Wochenschrift 1907, No. 7, S. 253.
29. Adrian, Archiv f. Dermatologie u. Syphilis 1899, Bd. 49, S. 67 u. 339.
30. Fermi, Archiv für Hygiene Bd. 10, H. 1, 1890.
31. Fermi, Reagentien und Versuchsmethoden zum Studium der proteolytischen und gelatinolytischen Enzyme. Archiv f. Hygiene 1906, 55.
32. Stern und Eppenstein, Vortrag in der Schles. Gesellsch. f. vaterländ. Kultur 29. 6. 1906, ref. in der Allg. Medizin. Zentralzeitung 1906, No. 29.
33. Eppenstein, Über das proteolytische Ferment der Leukocyten, insbesondere bei der Leukämie, und die fermenthemmende Wirkung des Blutserums. Münch. Med. Wochenschrift 1906, No. 45, S. 2192.

34. Müller und Jochmann, Über eine einfache Methode zum Nachweis proteolytischer Fermentwirkungen (nebst einigen Ergebnissen, besonders bei der Leukämie). Münch. Med. Wochenschr. 1906, No. 26.
35. Müller und Jochmann, Über proteolyt. Fermentwirkungen der Leukocyten. Münch. Med. Wochenschr. 1906, No. 31.
36. Müller und Jochmann, Zur Kenntnis des proteolytischen Leukocytenferments u. d. Antiferments. Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin 1907, Wiesbaden.
37. Müller und Kolaczek, Weitere Beiträge zur Kenntnis des proteolyt. Leukocytenfermentes und des Antiferments. Münch. Med. 1907, No. 8.
38. Müller, Das Millonsche Reagenz, ein weiteres Hilfsmittel zur raschen Unterscheidung zwischen tuberkulösen und andersartigen Eiterungen. Zentralblatt für innere Medizin, 1907, No. 11.
39. E. Müller, Über proteolytische Fermentwirkungen der Leukocyten. Vortrag in der med. Sektion der Schles. Gesellsch. für vaterländ. Kultur. Allg. Med. Zentralzeitung 1907, No. 26 (S. 402).
40. Jochmann und Müller: Weitere Ergebnisse unserer Methode zum Nachweis proteolyt. Fermentwirkungen. Münch. Med. Wochenschrift 1906, No. 41.
41. Kolaczek und Müller: Über ein einfaches Hilfsmittel zur Unterscheidung tuberkulöser und andersartiger Eiterungen. Deutsche Med. Wochenschr. 1907, No. 7.
42. Pappenheim, Folia haematologica. 3. Jahrg. S. 686 und 689.
43. Pappenheim, Virchows Archiv 157, S. 56 Anm.
44. Erben, Über das proteolytische Ferment der Leukocyten und die Autolyse normalen Menschenblutes. Münch. Med. Wochenschr. 1906, No. 52.
45. Erben, Über das proteolyt. Ferment der Leukocyten. Zentralblatt für innere Medizin 1907, S. 81.

46. = 36, S. 571.
47. Heile, Zeitschrift f. klin. Medizin 1904, Bd. 55, S. 510. Referat von Kolaczek und Müller in der Deutsche Med. Wochenschr. 1907.
48. Müller, Über das Verhalten des proteolyt. Leukocytenferments und des Antiferments in den normalen und krankhaften Ausscheidungen des menschlichen Körpers. 2. Mitteilung (mit Beiträgen zur Physiologie und Pathologie der Verdauung, insbesondere zur Pankreasreaktion). Deutsches Archiv f. klin. Medizin 1908, Bd. 92, 3. und 4. Heft.
49. Fermi, Weitere Untersuchungen über tryptische Enzyme der Mikroorganismen. Archiv f. Hygiene, Bd. 14.
50. Fermi und Pernossi, Studien über Enzyme. Zeitschrift f. Hygiene, Bd. 18, 1894.
51. Fermi, Über die antienzymische Wirkung des Blutserums. Zentralblatt f. Bakteriologie etc. 1897, Abt. 1, Bd. 22, Heft 1.
52. Walter, Leo, Pflügers Archiv 148—149.
53. Fermi, Die Wirkung der proteolyt. Enzyme auf die lebeudige Zelle, als Grund einer Theorie über die Selbstverdauung. Zentralblatt f. Physiologie 1895.
54. Matthes, Untersuchungen über die Pathogenese des Ulcus rotundum ventriculi und über den Einfluss von Verdauungsenzym auf lebendes und totes Gewebe. Zieglers Beiträge, Bd. 13, 1893.
55. Joh. Frentzel, Die Verdauung lebenden Gewebes und die Darmparasiten. Du Bois' Archiv f. Physiologie 1891.
56. Freund, Wiener klin. Wochenschrift No. 26, 1897. Verhandlungen der k. k. Gesellschaft der Arzte in Wien.
57. Hildebrandt, Weiteres über hydrolytische Fermente, deren Schicksal und Wirkungen, sowie über Fermentfestigkeit und Hemmung der Fermentationen im Organismus. Virchows Archiv, Bd. 131, 1893.
58. Korschun, Lab und Antilab. Zeitschrift f. physiol. Chemie 1902, 36.

59. Röden, Ref. in Malys Jahresbericht 1887, Bd. 17, S. 160.
60. Morgenroth, Über den Antikörper des Labenzyms. Zentralblatt f. Bakteriologie 1899, Bd. 26, No. 11 und 12.
61. Briot, Thèse de Paris 1900.
62. Fuld und Spiro, Zeitschrift für physiolog. Chemie 1900, Bd. 31, Heft 1 und 2.
63. Fuld, Hofmeisters Beiträge 1902, Bd. 2, Heft 4.
64. Sachs, Über Antipepsin. Fortschritte der Medizin 20, 1902.
65. Fermi, L'action des zymases protéolytiques sur la cellule vivante. Arch. Ital. de Biol. 1895, 433.
66. Matthes, Experimentelle Beiträge zur Frage der Hämolyse. Münch. Med. Wochenschr. 1902, S. 8.
67. Weinland, Über Antifermente I und II. Zeitschrift für Biologie 1903, Bd. 26, bezw. 44.
68. Schnappauf, Beiträge zur Physiologie des Pepsins. Inaug.-Dissertat. Rostock 1888.
69. Camus und Gley, Action du sérum sanguin sur quelques ferments digestifs. Compl. reud. Sic. Biol. 1897, Vol. 49, S. 825.
70. Pugliese und Coggi, Bulletino Sciense med. 1897.
71. Hahn, Zur Kenntnis der Wirkungen des extravasculären Blutes. Berlin. klin. Wochenschr. 1897, No. 23, S. 499 bis 501.
72. Chassin und Levaditi, Défeuse de l'organisme contre les propriétés des sécrétions glandulaires. Soc. Biol. 1900, Vol. 52, S. 83.
73. Ascoli und Bezzola, Das Verhalten des antitryptischen Vermögens des Blutserums bei der croupösen Pneumonie. Berlin. klin. Wochenschr. 1903, No. 17, S. 391.
74. = 33.
75. Eppenstein, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 94, Heft 1 und 2, S. 229.

76. Landsteiner, Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinär. Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. Zentralblatt f. Bakteriologie 1900, Bd. 27, S. 357.
77. Haessner, Über die antitrypt. Wirkung des Blutes. Hofmeisters Beiträge 1904, Bd. 4, II, S. 84.
78. E. Müller, Über das Verhalten des proteolyt. Leukocytenfermentes und s. Antifermentes in den normalen und krankhaften Ausscheidungen des menschl. Körpers. 1. Mitteilung. Deutsches Archiv f. klin. Medizin 1907; Bd. 91, Heft 3 und 4, XIII.
79. Bittorf, Über die Verteilung des proteolyt. Leukocytenferments und s. Antiferments im Harn, Blut und Auswurf im Verlaufe der croupösen Pneumonie. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin 1907, Bd. 91, Heft 1 und 2, S. 212.
80. Wiens, Untersuchungen über die Beeinflussung des proteolyt. Leukocytenferments durch das „Antiferment" des Blutes. Deutsches Arch. f. klin. Medizin 1907, Bd. 91, Heft 5 und 6, S. 456.
81. —,— Über die Antifermentreaktion des Blutes und ihre Beziehungeu zur opson. Kraft bei akuten Infektionskrankheiten. Münch. Med. Wochenschr. 1907, No. 53, S. 2637.
82. L. Hecfoen, The opsonie indea in certain acute infections diescases. Zentralblatt f. Bakt., I. Abteilg., Originale 1907, Bd. 44, Heft 5, S. 556.
83. Klienəberger und Scholz, Über die Beeinflussnng des proteolyt. Leukocytenferments durch menschl. Blutsera und über die diagnost. Bedeutung solcher „Antifermentwirkungen". D. Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 93, 3. Heft, S. 318.
84. Marcus, Beitrag zur Antifermentwirkung des menschl. Blutes. Berl. klin. Wochenschr. 1908, No. 14, S. 689.
85. Brieger und Trebing, Über die antitryptische Kraft des menschl. Blutserums, insbes. bei Krebskranken. Berl. klin. Wochenschr. 1908, No. 22.

86. Brieger und Trebing, Weitere Untersuchungen über die antitryptische Kraft des menschl. Blutserums, insbesondere bei Krebskranken. Berl. klin. Wochenschr. No. 29, 1908.

87. Brieger und Trebing, Über die Kachexiereaktion, insbesondere bei Krebskranken. Berl. klin. Wochenschr. 1908, No. 51, S. 2260.

88. Marcus, Verbessertes Verfahreu zur Bestimmung der antitrypt. Kraft des Blutes. Berl. klin. Wochenschr. 1909, No. 4, S. 156.

89. Wiens und Schlecht, Die Beziehungen der Leukocytose zur Antifermentreaktion des Blutes.

90. Wiens, Über die Antifermentreaktion des menschl. Blutes. D. Arch. f. Klin. Med. 1909, Bd. 96, H. 1 u. 2.

91. —,— = 90.

92. Jochmann, Über die Beziehungen des proteolyt. Leukocytenferments zur allg. Immunität. Zeitschr. f. Hygiene u. Infekt. Krankh., Bd. 61, Heft 1.

93. Krause und Klug, Berl. klin. Wochenschr., No. 31, 1908.

94. v. Bergmann und Meyer, Über die klinische Be-Bedeutung der Antitrypsinbestimmung im Blute. Berl. klin. Wochenschr., 1908, No. 37, S. 1673.

95. Gross, Arch. f. experiment. Patholog., 1907, Bd. 58, S. 137.

96. Herzfeld, Beitrag zur Briegerschen Reaktion. Berl. klin. Wochenschrift, 1908, No. 49.

97. v. Bergmanu, Die klinische Bedeutung der tryptischen Fermente und ihrer Antikörper. Mediz. Klinik, 1909, No. 2, S. 50.

98. v. Bergmann und Bamberg, Zur Bedeutung des Antitrypsins im Blute. Berl. klin. Wochenschr., 1908, No. 30, S. 1396.

99. v. Fürst, Zur Kenntnis der antitrypt. Wirkung des Blutserums. S. 58, Berl. Klin. Wochenschr. 1909, No. 2.

100. K. Meyer, Über die antiproteolyt. Wirkung des Blutserums und ihre Beziehungen zum Eiweisstoffwechsel. Berl. Klin. Wochenschr. 1909, No. 23.
101. Braunstein, Über die Entstehung und. d. Klin. Bedeutung des Antitrypsins insbes. bei Krebskranken. D. Med. Wochenschrift 1909, No. 13.
102. Jochmann und Kantorowicz, Über Antitrypsine (antipankreastrypsin „Antileukocytenferment") Antipepsin im menschl. Blutserum. Zeitschrift f. Klin. Med. 1908, Bd. 66, H. 1 u. 2.
103. Wiens und Müller, Über die Beeinflussung des proteolyt. Leukocytenferments durch das Blutserum verschiedener Wirbeltierklassen. Zentralblatt f. innere Medizin 1907, No. 38.
104. Achalme, Propr. pathogène de la trypsine Annales Pasteur 15, 737, 1901.
105. Wiens, Weitere Untersuchungen über die Antifermentreaktion des Blutes. Zentralblatt f. innere Medizin 1908, No. 31.
106. Jochmann und Kantorowicz, Zur Kenntnis der Antifermentwerte im menschl. Blutserum. Münch. Med. 1908, No. 14.
107. Jochmann und Lockemann, Darstellung und Eigenschaften des proteolyt. Leukocytenferments. Hofmeisters Beiträge 1908.
108. G. Eisner, Zeitschrift f. Immunitätsforschung. Bd. 1.
109. Gräfenberg, Münch. med. Wochenschr. 1909, No. 14.
110. Becker, Münch. med. Wochenschr. 1909, No. 27.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Friedrich Kurt Behne, am 23. August 1885 zu Magdeburg. Meine Schulbildung genoss ich zunächst auf der Mittelschule und der Realschule zu Bitterfeld. Ostern 1900 ging ich in die Obersekunda der Oberrealschule der Francke'schen Stiftungen zu Halle a. S. über und verliess Ostern 1903 diese Anstalt mit dem Zeugnis der Reife. Ich studierte dann vom Sommersemester 1903 bis zum Wintersemester 1907/8 in Halle Medizin. Ostern 1904 erwarb ich mir am Realgymnasium zu Magdeburg das Reifezeugnis eines Realgymnasiums und damit die volle Berechtigung zum Studium der Medizin. Im Wintersemester 1905/6 genügte ich der ersten Hälfte meiner aktiven Dienstzeit beim „Mansfelder Feldartillerieregiment No. 75". In Halle bestand ich: die ärztliche Vorprüfung am 7. November 1905, die ärztliche Staatsprüfung am 1. Juni 1908, das Colloquium am 30. Juni 1909. Das praktische Jahr leistete ich als Assistent der Königlichen Medizinischen Poliklinik zu Halle (Professor Dr. Mohr) vom 1. Juni 1908 bis zum 1. Juni 1909 ab. Die Approbation als Arzt erhielt ich am 1. Juni 1909.

Meine Lehrer, deren ich in Dankbarkeit gedenke, waren die Herren Professoren und Dozenten:

Anton, Bernstein, von Bramann, Döbner †, Dorn, Eberth, Eisler, Fraenkel, Frese, Freund, Gebhardt, Grenacher, Haasler, Harnack, Klebs, Maurenbrecher, von Mering †, Mohr, Oberst, Roux. Schmidt, Schmidt-Rimpler, Schulz, Schwartze, Stieda, Stölzner, Tomasczewski, Tschermak, Vahlen, Veit, Volhard, Vorländer, Weber, Winternitz, Wullstein.

Tabelle I.

Carcinome

№	Name	Diagnose	1. 0,5	2. 0,6	3. 0,7	4. 0,8	5. 0,9	6. 1,0	7. 1,1	8. 1,2	Bemerkungen.
1.	♀ A. S. Frauen	Cc. uteri. Allgemeine Carcinose Autopsie	—	—	—	—					Hochgradige Kachexie
2.	♂ F. R. Frauen	Cc. ventriculi Metast. Hepatis. Autopsie	—	—	—						Kachexie.
3.	♂ O. F. Chir.	Cc. ventriculi oper.	—	—	—	—					Relatis gut genährt.
4.	♂ St. Chir.	Cc. recti. oper.	—	—	—	—					Kachektisch.
5.	♂ H. chir.	Cc. oesophagei oper.	—	—	—	—	—				Schwer Kachektisch
6.	♀ a. B. Chir.	Cc. degenerierte Narbe am linken Ohr.	—	—	—	—					Guter Ernährungszustand.
7.	♀ Th. C. Chir.	Cc. recti. anus praeternat. oper. Ausgesprochene Stenose	—	—	—	—					Kachektisch.
8	♀ A. V. Chir.	Cc. recti. Amput. recti. oper.	—	—	—	—					Mässige Kachexie
9.	♀ M. B.	Vor 2 Jahren Extirpatio uteri d. mamma wegen Carc. Jetzt mediastinal. et hepatis, daneben Friedrichsche Ataxie	—	—	—	—					Guter Ernährungszustand.
10.	♀ K.	Cc. ventriculi. Ausgedehnte regionäre Drüsenmetastase oper.	—	—	—						Schwer Kachektisch.
11.	♂ P. F.	Stenosis cardiae carcinomat. Autopsie Scleros. et insuffic. Valv. aortae	—	—	—	—	—	—			Hochgradige Kachexie
12.	♀ L. M.	Cancroid a l. unter. Augenlid Chir.	—	—	—	—					Kachektisch.
13	♀ T.	Cc. der linken Wange. Chir.	—	—	—						Nicht Kachekt.
14.	♀ T	Cc. degeneriertes Athenom im Nacken Chir.	—	—	—	—	—	—	—		Schwere Kachexie
15.	♀ Sz.	Cc. ventriculi nach Ulcus ventriculi Ausoper. Chir.	—	—	—						Schwer Kachekt.
16.	♀ Cr	Cc. uteri inop. Metastasis hepatis.	—	—	—	—	—	—			Mässig genährt.
17.	♀ Kl. H	Carcinoma mammae Chir.	—	—	—						Mässige Kachexie
18.	♀ H. Sch.	Extirpatio uteri wegen Cc. vor 2 Jhr.	—	—	—						Kachektisch.
19	♀ E. R.	Carcinoma mammae. oper. Chir.	—	—							Mässige Kachexie
20	♂ P. L.	Carcinoma ventriculi Allg. Metastasen	—	—	—	—					Schwere Kachexie
21											
22											
23.											

Tabelle II.

Andere Erkrankungen (vor allem mit Kachexie verbundene)

No.	Name	Diagnose	1. 0,5	2. 0,6	3. 0,7	4. 0,8	5. 0,9	6. 1,0	7. 1,1	8. 1,2	Bemerkungen
1	♂ O. H.	Bronchitis, Intercostalneuralgie									Kräftig
2	♂ E. K.	Gastritis chronica anacida.									Kachektisch.
3	Kd. K. W. 13 J.	Ekzema faciei lev.									gut genährt.
4	♂ K. E. 10 J.	Bronchitis.									Sehr kräftig.
5	♀ A. B.	Bronchitis chronica. Marasmus senilis.									Kachektisch.
6	♀ R. B.	Lues II. Leukodermie									Wohlgenährt.
7	♀ S.	Diabes mellitus lev.									" "
8	♀ D. H.	Bronchitis chronica 20/X 11 h. a. m. 21/X 11 h. a. m.									Mäßig ernährt.
9	♀ A. H.	Phthisis pulmon.									Kachektisch.
10.	♂ H. Sch.	Bronchitis chronica. Marasmus senilis									Kachektisch.
11.	♂ H. G.	Obstipat. chron. Arteriosc. Cerebr.									Kachektisch.
12.	♀ J.	Gangraena senilis a. l. Unterschenkel Abir.									Ausgesprochene Kachexie
13.	♂ F. E.	Arteriosclerosis. Myocarditis									Kachexie
14	♂ Kd. Spa.	Phe. pulmon. Pleuritis exsudativa.									Rechts gut genährt.
15.	♂ Kd. Spi.	Pleuritis exsudat. sin. Catarrh. apic. (Tbc.?)									" "
16	♀ E. K.	Cholelithiasis. Kein Ikterus.									Nicht Kachektisch.
17	♂ A. Sch.	Cirrhos. hepat. hypertr. Ikterus.									Kachektisch.
18.	♂ P. W.	Angina catarrh.									Sehr kräftig.
19.	♀ Th. Vogel	Arteriosklerosis. Bronchit. chronica Myocarditis.									Ausgesprochene Kachexie
20	♀ P. H.	Metrorrhagien. Kein Ca.									Mäßig genährt.
21.	♀ Th. D.	Emphys. pulm. Bronchitis chronica Arteriosklerosis.									Mäßig genährt.
22.	♂ F. M.	Lues II.									Kräftig.
23	♀ H. W.	Ekzema seborrhoicum adipositis.									Kräftig.
24	♂ K. Sch.	Perityphlitis chron. Viele Verwachsungen. Kein Pus. Autopsie									Nicht Kachektisch.
25	♀ M. L.	Obstipatio spastica									" "
26	♂ A. Pf.	Arteriosklerosis. Myocarditis.									" "
27.	♀ V.	Morbus Basedowii									Mäßig genährt
28	♂ K. B.	Marasmus senilis. Arteriosclerosis, Myocard.									(Kachekt.)
29	♂ M. D.	" "									"
30	♂ P. M.	Polyarthritis chronica									Kachektisch.
31.	♂ W. H.	Dementia senilis.									Mäßig Kachektisch.
32	♀ L. P.	Eklampsia gravid.									Kräftig.
33.	♀ H. N.	" "									" "
34	♀ F. P.	Asthma bronchiale									Gut genährt.
35.	♀ E. H.	Varic. cruris.									" "
36.	♀ H.	Moribund. Ph. pulmon. Peritonei. Cirrhosis hepat. Phe. Autopsie									
37	♂ K. B.	Arterioskler. Emphys. pulm. Schwerer Marasmus senilis									Kachektisch.
38.	♀ C. H.	" "									"
39.	♀ M. Z.	Asthma cardiale, Arterioskler. Nephritis chronica Oedema ped.									Gut genährt.
40.	♀ H.	Insuffic. cordis.									" "
41.	♂ C. P.	Gastritis chronica.									Mäßig genährt.
42	♀ C. K.	Phthisis pulmon.									" "
43.	♂ L. L.	Pleuritis exsud. dextr. lev.									Gut genährt.
44	♂ O. V.	Epilepsie.									?
45.	♂ M. L.	Phe. pulmon.									Kachektisch.
46	♂ A. B.	Arterioskler. Emphysema pulm.									" "
47	♂ C. R.	" Polyarthritis chronica.									" "
48	♂ R. L.	" Marasmus senilis.									(Kachektisch)
49.	♂ J. R.	Tabes. Arthropath. Tabet.									Mäßig genährt
50	♀ A. G.	Septische Pneumonie.									" "
51	♂ P. M.	Bronchitis chronica. Arteriosklerosis myocarditis									Kachektisch.